

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРИИ В ДИАГНОСТИКЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ© 2019 г. Н. В. Бычкова^{1,2}

E-mail: BNV19692007@yandex.ru

¹ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;²СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 26.03.2019

Реакции лекарственной гиперчувствительности не часто встречаются в популяции, но в каждом конкретном случае представляют серьезную проблему для пациентов и медиков. Диагностика лекарственной гиперчувствительности состоит из комплекса клинических и лабораторных методов. Перспективным методом *in vitro* диагностики является тест активации базофилов. В исследовании показана высокая диагностическая значимость данного теста в определении сенсibilизации к рентгеноконтрастным веществам и местным анестетикам. Наличие сенсibilизации *in vitro* к лекарственным препаратам может носить латентный характер и клинически проявиться лишь при нарушении регуляторных возможностей организма.

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность, тест активации базофилов

DOI: 10.31857/S102872210006446-5

Адрес: 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, лаборатория клинической иммунологии, Бычкова Наталия Владимировна. Тел: 89213201262 (моб.).

E-mail: BNV19692007@yandex.ru

Автор:

Бычкова Н. В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, доцент кафедры иммунологии СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Реакции лекарственной гиперчувствительности (ЛГ) составляют около 15% от всех неблагоприятных реакций при использовании лекарственных средств, общая распространенность в популяции по результатам метаанализа составляет 7,9% [1]. Они непредсказуемы, часто являются жизнеугрожающими. Частота встречаемости реакций немедленной гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ составляет 2,1%, при этом в 0,01% встречаются тяжелые реакции [2], для местных анестетиков частота составляет 0,1–1% [3].

Существуют определенные сложности диагностики ЛГ. Провокационные тесты небез-

опасны для пациента, кожное тестирование часто имеет низкую диагностическую чувствительность, тесты *in vitro* трудоемки, недостаточно стандартизованы, разработаны не для всех механизмов реакции.

В комплексной диагностике, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лекарственной аллергии (2014), используются данные анамнеза, физикальное обследование, провокационные тесты *in vivo*, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А. Д. Адо, кожное тестирование, а также лабораторные методы исследования.

Лабораторные тесты выявления ЛГ могут быть неспецифическими, подтверждающими тяжесть состояния пациента (например, определение триптазы для оценки анафилаксии) либо специфическими, направленными на выявление причинно-значимого аллергена (определение специфических IgE к действующему веществу лекарственного средства, оценка эффекта воздействия препарата на пролиферативную активность лимфоцитов или активацию базофильных гранулоцитов). Многие реакции на лекарственные средства не IgE зависимы, что снижает информативность использования специфических IgE к лекарственным веществам. В последнее

время показана высокая диагностическая значимость определения непереносимости лекарственных средств по выявлению генетических маркеров для некоторых препаратов — абакавир, карбамазепин, аллопуринол [4]. Перспективным методом для выявления лекарственной гиперчувствительности является тест активации базофилов, который позволяет оценивать как IgE, так и не IgE зависимые реакции [5].

Целью работы было оценить диагностическую значимость теста активации базофилов в диагностике сенсibilизации к йодсодержащим рентгеноконтрастным веществам (РКВ) и препаратам для местной анестезии (МА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В тесте активации базофилов оценена реакция 124 пациентов (средний возраст 60 лет) на препараты ультравист, омнипак, оптирей (разведение 1:30). Анамнез известен у 94 пациентов: 14 — поливалентная лекарственная непереносимость, 42 — местные реакции на йод, 2 — токсическая реакция на введение РКВ, 36 — аллергическая реакция на введение РКВ.

В тесте активации базофилов оценена реакция 189 человек (средний возраст 37 лет) на местные анестетики группы ультракаина, лидокаина, мепивакаина (разведение 1:30). Пациенты страдали поливалентной пищевой и/или лекарственной непереносимостью.

Тест активации базофилов проводили методом проточной цитометрии (Allergenecity kit, Cytomics FC500, Beckman Coulter).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсibilизация *in vitro* на какой-либо РКВ выявлена у 20% пациентов с легкой степенью реакции *in vivo* на йодсодержащие препараты, у 59% — с реакциями средней степени тяжести. Среди РКВ не выявлено превалирования частоты встречаемости сенсibilизации *in vitro* ни к одному из тестируемых препаратов. У всех 10 человек со средней степенью тяжести реакции *in vivo* на введение известного РКВ в тесте активации базофилов была подтверждена сенсibilизация к данному препарату. У 1-го пациента выявлена реакция *in vitro* на все 3 исследованных препарата. У 28 пациентов было возможным подобрать препарат, не вызывающий активацию базофилов *in vitro*. Ретроспективное исследование (n=89) не выявило тяжелых и средней тяжести аллергических реакций

на введение рекомендованных РКВ после тестирования *in vitro*. У двух пациентов (3,1%) выявлены отсроченные (2–24 часа) реакции легкой степени тяжести.

При исследовании местных анестетиков наименьшая сенсibilизация *in vitro* выявлена у пациентов на препараты группы лидокаина (8%) и мепивакаина (3%). Среди препаратов группы ультракаина наибольшая частота положительных реакций выявлена для ультракаина Д-С (41%) и септанеста (36%). Реже всего сенсibilизация *in vitro* обнаружена для ультракаина Д (18%). Ретроспективное исследование (n=89) показало отсутствие аллергических реакций при использовании рекомендованных анестезирующих препаратов у всех обследованных пациентов, которые их применяли.

Считается, что истинные аллергические реакции на местные анестетики встречаются крайне редко, чаще клинические проявления обусловлены вазовагальным или токсическим действием препарата, а также входящими в состав добавками и консервантами. Выявленная в нашем исследовании низкая частота встречаемости сенсibilизации *in vitro* к лидокаину, мепивакаину и ультракаину Д, в составе которых нет консервантов и стабилизаторов, подтверждает это положение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тест активации базофилов является высокоинформативным лабораторным методом для выявления сенсibilизации к йодсодержащим рентгеноконтрастным веществам и препаратам для местной анестезии. При этом необходимо иметь в виду, что наличие сенсibilизации *in vitro* к какому-либо препарату может носить латентный характер и клинически проявиться лишь при нарушении регуляторных возможностей организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sousa-Pinto B., Fonseca J.A., Gomes E.R. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017, 119(4), 362–373.
2. Kim M.H., Park C.H., Kim D.I., Kim K.M., Kim H.K., Lim K.H., Song W.J., Lee S.M., Kim S.H., Kwon H.S., Park H.W., Yoon C.J., Cho S.H., Min K.U., Kim Y.Y., Chang Y.S. Surveillance of contrast-media-induced hypersensitivity reactions using signals from an electronic medical recording system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012, 108(3), 167–71.

3. Fisher M. M., Bowey C. J. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care*. 1997, 25, 611–614.
4. Pirmohamed M., Ostrov D. A., Park B. K. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, 136(2), 236–244.
5. Hoffmann H. J., Santos A. F., Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo D. G., Sabato V., Sanz M. L., Pecaric-Petkovic T., Patil S. U., Hausmann O., Shreffler W. G., Korosec P., Knol E. F. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015, 70, 1393–1405.

LABORATORY POSSIBILITY IN THE DIAGNOSIS OF DRUG HYPERSENSITIVITY

© 2019 N. V. Bychkova^{1,2}

E-mail: BNV19692007@yandex.ru

1NRCERM EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russia;

2Saint-Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 26.03.2019

Drug hypersensitivity reactions are not very common in the population, but can be a serious problem for patients and physicians. Diagnosis of this disorder should consist of a complex of clinical and laboratory methods. A promising method of *in vitro* diagnostics is the basophil activation test. The study showed the high diagnostic significance of this test in determining hypersensitivity to radiocontrast media and local anesthetics. The presence of *in vitro* hypersensitivity to drugs can be latent in nature and manifest itself clinically only if the regulatory capabilities are impaired.

Key words: drug hypersensitivity, basophil activation test

Author:

Bychkova N. V., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology of the Department of Laboratory Diagnostics The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russia, Assistant-Professor of the Department of Immunology Saint-Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia.