

УДК 616.517-07-085

В. Д. Бабаджан¹, Л. В. Кузнецова², П. Г. Кравчун¹, Н. Г. Риндіна¹

¹Харківський національний медичний університет

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика», м. Київ

Лабораторна діагностика медикаментозної алергії

Частина 1. Методики визначення специфічних імуноглобулінів до ліків, медіаторів і цитокінів

Ключові слова: *in vitro*-діагностика медикаментозної алергії, загальний IgE, специфічний IgE, імуноферментний аналіз, хемілюмінесцентний аналіз, множинний алергосорбентний тест.

Алергічні реакції організму пацієнта на ліки зустрічаються в практиці лікаря будь-якої спеціальності. Поширеність їх пов'язана зі збільшенням споживання ліків населенням і несприятливими екологічними чинниками, що порушують діяльність імунної системи [1–3]. Ризик виникнення медикаментозної алергії в цілому становить 1 % в амбулаторній практиці і 5–10 % – у клінічних умовах [4]. У лікарнях набагато частіше застосовують одночасно декілька препаратів плюс снодійні, а дози їх набагато вищі, ніж при амбулаторному лікуванні, що підвищує ризик виникнення алергічних реакцій [5].

Переважає більшість алергічних реакцій реєструються на антибіотики, місцеві анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), гетерологічні сироватки, рентгеноконтрастні засоби, білкові препарати крові людини, вакцини, ферменти, вітаміни, транквілізатори, протидіабетичні препарати, психотропні препарати, інгібітори АПФ, антиаритмічні засоби [11–16]. Проте будь-яка лікарська речовина може стати причиною медикаментозної алергії, навіть антигістамінні препарати і глюкокортикоїди [8]. Алергічні реакції можуть викликати консерванти, що входять до складу багатьох лікарських препаратів, такі як сульфіти, комплекси тощо [17].

В основі патогенезу лікарської алергії можуть лежати імунологічні ушкодження, класифіковані за Gell-Scoombs, але специфічності у виникненні певного типу алергічного пошкодження залежно від природи лікарського препарату немає (табл. 1) [23]. Практично будь-які ліки можуть викликати один із 4 типів реакцій або декілька з них [1, 18, 19].

Питання про те, наскільки часто зустрічаються істинні алергічні реакції на лікарські препарати, залишається дискусійним (табл. 2) [7]. Псевдоалергічні реакції на відміну від істинних алергічних характеризуються відсутністю утворення антитіл та імунних Т-лімфоцитів в організмі. Ці реакції неспецифічні та індукуються різними агентами у схильних хворих, що тривало лікувалися препаратами [25]. Деякі препарати можуть викликати

реакції при первинному введенні в організм: рентгеноконтрастні речовини, місцеві анестетики, опіати, міорелаксанти, аспірин тощо (табл. 3) [26, 27].

Найбільш актуальними проявами медикаментозної алергії є анафілактичний шок, набряк Квінке, бронхообструктивний синдром, гостра кропив'янка і поліморфні висипання, у тому числі такі тяжкі прояви, як токсикодермія, синдром Стівенса-Джонсона і синдром Лайела [2, 6, 8, 9]. Рідко зустрічаються медикаментозні алергічний риніт і кон'юнктивіт, алергічний міокардит, алергічні поразки травного каналу (ТК) і гепатобіліарної системи, ураження нирок і системи крові [1, 2, 10].

Критеріями алергії на ліки є: зв'язок клінічних проявів з прийомом ліків; полегшення або зникнення симптомів після відміни медикаменту; відсутність схожості симптомів захворювання з проявами інших видів побічної дії ліків (токсичного, фармакологічного тощо); прояви алергії на попередні введення цих самих ліків або хімічно схожих з ними перехресно-реагуючих речовин; наявність латентного періоду сенсibiliзації при первинному призначенні медикаменту; схожість клінічних проявів з симптомами алергічних захворювань [4, 5].

Якщо на підставі анамнезу не вдалося визначити причину алергії, застосовують лабораторні методи, шкірне тестування і провокаційні проби. Достовірність методів лабораторної діагностики варіює в межах 60–85 % [19–21].

Загальні показання для застосування лабораторних методів виявлення алергії: хворі з непереносимістю ліків; з обтяженим алергоанамнезом; з професійною алергією (для постановки діагнозу і працевлаштування); діагностично неясні випадки, підозри на вісцеральні форми лікарняної алергії; бажання хворих і/або лікаря (перед введенням ліків, операцією тощо) [19].

Обов'язкові показання для попереднього лабораторного обстеження хворих на переносимість ліків: анафілактичний шок, тяжкі токсикодермії в анамнезі на невідомий препарат і необхідність медикаментозної терапії; при великих ураженнях шкіри (тяжкі токсикодермії) та необхідність

Таблиця 1

Класифікація алергічних реакцій за механізмом розвитку (Gell та Coombs)

Тип реакції	Опис	Антитіла	Клітини	Інші чинники	Клінічні прояви
I	IgE-опосередковані (анафілактичні, реакінові)	IgE	Мастоцити, базофіли		Кропив'янка, анафілактичний шок, набряк Квінке, бронхоспазм тощо
II	Цитотоксичні (цитолітичні)	IgG, IgM	НК, нейтрофіли, моноцити/макрофаги	Комплемент	Гемолітична анемія, цитопенія, нефрит
III	Імунокомплексні	Комплекс антиген-антитіло (IgG, IgM)		Комплемент	Сироваткоподібний синдром, медикаментозна лихоманка
IV	Клітинно-опосередковані		T-лімфоцити		Контактний дерматит

Таблиця 2

Класифікація алергічних реакцій на антибіотики за часом їх розвитку (B. V. Levine, 1966)

Тип реакції	Час розвитку, години	Клінічні прояви	Примітки
Негайні	0–1	Кропив'янка/набряк Квінке, набряк гортані, анафілактичний шок, гіпотензія	Часто зумовлені вже існуючими IgE. При алергії на пеніцилін – часто зумовлені сенсibiliзацією до мінорних детермінант
Прискорені	1–48	Кропив'янка/набряк Квінке, набряк гортані	Часто зумовлені знову синтезованими IgE. При алергії на пеніцилін – часто зумовлені сенсibiliзацією до головної детермінанти
Уповільнені	48 і пізніше	Короподібний висип, інтерстиціальний нефрит, гемолітична анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, сироваткоподібний синдром, медикаментозна лихоманка, токсикодермія, багатформна ексудативна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєла, ексфолиативний дерматит Дюрінга	Як правило, механізм розвитку не пов'язаний з IgE

підбору препаратів (антибіотики тощо); в період прийому глюкокортикоїдів, антигістамінів, за необхідності введення потенційно небезпечних препаратів; ранній дитячий вік; при високому ступені сенсibiliзації пацієнтів; безперервно рецидивуючому перебігу захворювання; полівалентній сенсibiliзації, коли відсутня можливість проведення тестування *in vivo* відразу з усіма передбачуваними алергенами в обмежений термін обстеження; при різко змінній реактивності шкіри; хибнопозитивному або помилково негативному результаті при шкірному тестуванні; при уртикарному дермографізмі [19, 21].

Сучасні методи, застосовувані для *in vitro*-діагностики алергічних захворювань, представлені в таблиці 4. З метою виявлення гіперчутливості негайного типу використовують такі *in vitro* тести: визначення активності триптази у сироватці крові з метою встановлення наявності дегрануляції мастоцитів; визначення концентрації специфічних імуноглобулінів E у сироватці крові; проведення тесту активації базофілів у присутності потенційного алергену [19, 23].

Для виявлення гіперчутливості уповільненого типу використовують такі *in vitro* тести: тест трансформації лімфоцитів у присутності потенційного алергену; визначення появи маркерів CD69 T-лімфоцитів у присутності потенційного алергену; визначення рівнів цитокінів у супернатанті лімфоцитів після інкубації в присутності потенційного алергену; визначення цитотоксичності (чи її продуктів) [22, 24].

Методи визначення рівнів загального IgE в сироватці крові

При алергії негайного типу, як правило, відзначається підвищення загального рівня імуноглобуліну E (IgE) в сироватці крові, проте у ряді випадків цей показник може відповідати нормі. Високочутливі методи імунологічних досліджень, що дозволяють визначити концентрації IgE менше 50 МЕ/мл представлені нижче.

Імуноферментний аналіз (ІФА)

Для кількісного визначення рівня загального IgE застосовують твердофазний ІФА, при якому антитіла

Таблиця 3

Механізм псевдоалергічних реакцій на ліки	
Механізм	Препарат
Викид медіаторів з мастоцитів (гістамін-ліберация)	Декстран, поліміксин В, ренгенконтрастні засоби, опіати, тубакурарин, триметафан, десферал
Вплив на обмін арахідонової кислоти	НПЗП
Активация комплементу	γ-Глобулін, сироватки (імунизация), ренгенконтрастні засоби
Цитотоксична дегрануляція	Хінін
Активация кінінової системи	НПЗП, місцеві анестетики
Звільнення нейротрансмітерів (регуляторних пептидів)	Глутамат
Збудження вегетативних рецепторів	Метабісульфат, місцеві анестетики
Порушення всмоктування (утилізації)	Лактоза, глютен

Таблиця 4

Сучасні методи, застосовувані для <i>in vitro</i> -діагностики алергічних захворювань			
Призначення тесту	Принцип тесту	Технологія	Тест-системи
Виявлення сенсibiliзації до певних алергенів	Виявлення імуноглобулінів E, G, G4 до певних алергенів	Анти-IgE (G, G4)-антитіла, сорбовані на твердій фазі, захоплюють IgE (G, G4) з сироватки крові хворого. Далі захоплений IgE (G, G4) кількісно визначається анти-IgE (G, G4)-антитілами з відповідною міткою	UniCap, ІФА, імуноблот, алерген-мікроарей
Виявлення медіаторів алергічного запалення	Виявлення: гістаміну, триптази, лейкотриєнів і простагландинів, медіаторів еозинофілів	Те саме	UniCap, ІФА
Виявлення активації клітин-ефекторів гіперчутливості негайного типу за медіаторним типом (пізня фаза гіперчутливості негайного типу)	Продукція лейкотриєнів і простагландинів. Експресія маркерів активації	Те саме Пряме виявлення антигенів CD63, CD203c антитілами, що мітять флуорохромом	CAST Цитофлуориметрія

до IgE сорбовані на твердому носії, в лунках планшету з полістиролу. Комплекс, який утворився при введенні досліджуваної сироватки, виявляють шляхом додавання антитіл, що відповідають їм, кон'югованих з ферментом-міткою (пероксидазою хрину, бета-галактозидазою і/або лужною фосфатазою) [23].

Після з'єднання антигену з міченою ферментом імуною сироваткою в суміш додають субстрат/хромоген. Субстрат розщеплюється ферментом і змінюється колір продукту реакції; інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості молекул антигену і мічених антитіл, що зв'язалися. При позитивному результаті змінюється колір хромогену. Кожного разу після додавання чергового компонента з лунок видаляють реагенти, що не зв'язалися, шляхом промивання. Облік інтенсивності реакцій тестових і контрольних проб проводять на планшетному спектрофотометрі (стриповому фотометрі, ІФА-рідері) за величиною поглинання світла з певною довжиною хвилі (для хромогену ТМБ (тетраметилбензидин) вона становить 450 нм).

Хемілюмінесцентний «сендвіч»-аналіз із застосуванням парамагнітної мітки

До сироватки крові пацієнта додають анти-IgE-антитіла, що мітяться люмінесцентною міткою (ефіром акридину) [28]. Після відмивання антитіл, що не зв'язалися, додають анти-IgE-антитіла, ковалентно пов'язані з парамагнітними частками. Для обліку потрібний спеціальний вимірювальний пристрій, який включає фотометр і електрод з магнітом. Магніт захоплює парамагнітні частки, пов'язані з IgE-кон'югатами, в результаті електрохімічної реакції відбувається люмінесценція мітки, яка вимірюється фотометрично. Метод є високочутливим і дозволяє визначати концентрацію загального рівня IgE в діапазоні 1,5–3000 кОд/л.

Радіоімуний аналіз (RIA)

Цей метод заснований на міченні антигену або антитіла радіонуклідом I¹²⁵. Для кількісного визначення рівня загального IgE застосовують непрямий або конкурентний твердофазний RIA (на твердій фазі)

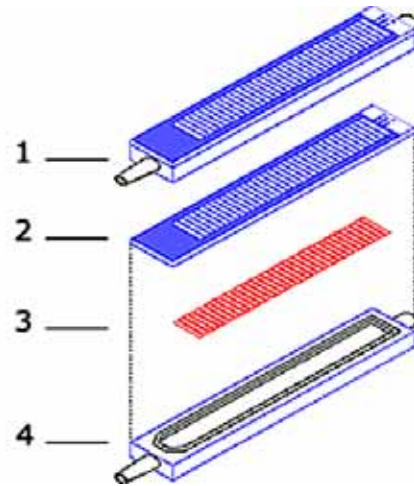
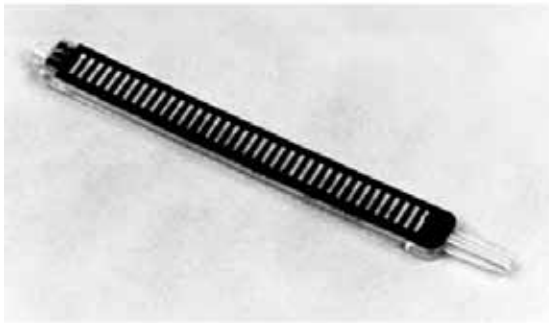


Рис. 1. Пристрій для постановки МАСТ, де 1 – МАСТ-панель у зборі; 2 – кришка; 3 – целюлозні нитки з адсорбованим алергеном; 4 – корпус

імобілізовано захоплюючи антитіла проти IgE). В останньому випадку в систему одночасно вносять сироватку пацієнта і певну кількість IgE, міченого I^{125} . В результаті реакції відбувається зв'язування цього компонента, обернено пропорційне до змісту IgE в сироватці пацієнта. Результати оцінюють за допомогою гама-лічильника за радіоактивністю імунних комплексів, що утворюються. Оскільки РІА вимагає дорогого устаткування і реактивів, наявності радіонуклідів, він нині мало використовується [23].

Недоліком методів визначення загального IgE є неспецифічність до алергену, тобто можливість встановити тільки факт наявності алергічної реакції негайного типу протягом до 1 місяця з моменту спостереження, при цьому не можна вказати, який алерген викликав такі суттєві імунні порушення.

Методи, використовувані для визначення алергенспецифічних IgE в сироватці крові

Високочутливими і специфічними методами визначення алергенспецифічних IgE-антитіл є алергосорбентні тести – РАСТ, МАСТ, імуноблотинг, твердофазний ІФА, мікроерей.

РАСТ (радіоалергосорбентний тест)

Метод визначення специфічних IgE-антитіл у сироватці крові пацієнта до алергену, заздалегідь сорбованого на пористому носії, з використанням радіоактивної мітки. У сироватку хворого вноситься нерозчинний полімер – алергенний кон'югат, що містить лікарський препарат або його метаболіти, який сорбував на собі специфічні по відношенню до використовованого алергену антитіла. Далі додають антиглобулінову сироватку (проти IgE), що містить радіонуклід. Після відмивання реагентів, що не зв'язалися, результати оцінюють за допомогою гама-лічильника за рівнем радіоактивності імунних комплексів, що утворюються, порівняно з контролем і стандартною кривою. Визначення специфічних IgE до лікарських препаратів за допомогою РАСТ показане при високому ризику анафілактичних реакцій,

ураженні шкіри і проведенні лікування, що впливає на результати шкірних проб [16].

Нині широке поширення отримали алергосорбентні тести з використанням флюорохромних, ферментних або хемілюмінесцентних міток, які мають велику чутливість, специфічність і автоматизацію.

Визначення алергенспецифічних IgE алергосорбентним методом

із застосуванням флюоресцентної мітки

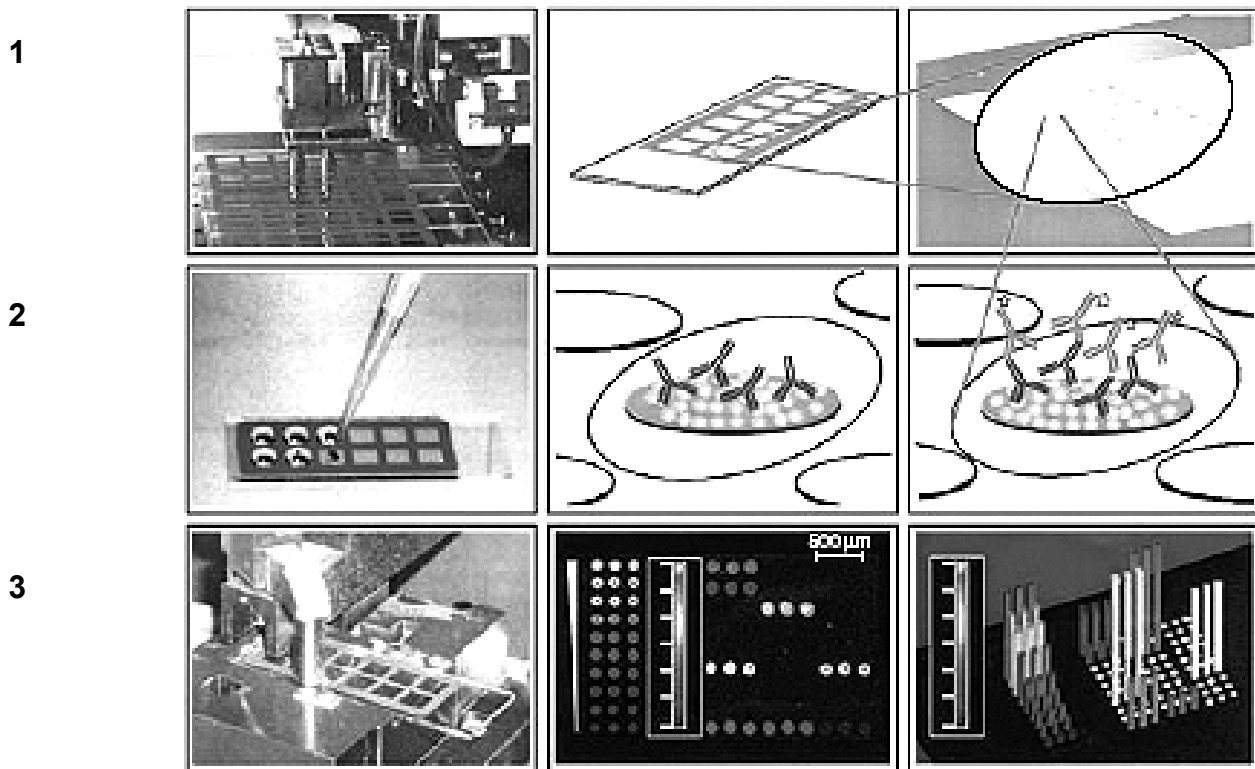
До алергену, наприклад лікарського препарату або його метаболіту, сорбованому на целюлозному носії, додають сироватку крові пацієнта. Потім додаються мічені ферментом (β -галактозидазою) анти-IgE-антитіла, які зв'язуються з утвореним кон'югатом. Після відмивання антитіл, що не зв'язалися, додають субстрат (4-метилімбеліферил- β -D-галактозид), у разі ферментації якого утворюються флуоресцентні речовини, концентрація яких виявляється за допомогою рідера (Fluoro Count). Як приклад методу, заснованого на ефекті хемілюмінесценції, можна привести МАСТ [28].

МАСТ (множинний алергосорбентний тест)

Метод визначення алергенспецифічних IgE, де алерген сорбований на целюлозних нитках, а в якості індикатора реакції використовуються фотореагенти, світло яких реєструється на люмінометрі (рис. 1). Метод дозволяє швидше отримати результати дослідження, дає можливість визначати необхідні параметри в одного хворого, не чекаючи накопичення проб для використання цілого набору.

Псевдоімуноблот

Метод, що дозволяє одночасно виявляти специфічні IgE-антитіла до різних алергенів у сироватці крові. Псевдоімуноблот заснований на твердофазному ІФА, але на відміну від останнього має більшу специфічність (але меншу чутливість), швидкість виконання, мінімальний об'єм крові (менше 0,5 мл), можливість одночасного тестування з великим числом алергенів (близько 20 в кожній панелі).



Harwanegg C. et al., Clin. Exp. Allergy 2003, 33: 7- 13.

Рис. 2. Схема проведення мікроерея для діагностики алергії. Визначення специфічних IgE в крові за допомогою біочипів

Імуноблотинг

Метод застосовують за наявності вказівок на причинний алерген (дані анамнезу, елімінаційного тесту) і негативних результатів тестування на специфічний IgE з мажорними компонентами цього алергену. У таких випадках з екстракту алергену (в тому числі лікарського препарату) отримують блоти і проводять аналіз сироватки хворого за наявності IgE, специфічних до неохарактеризованих (мінорних) компонент алергену. Подібний тест розроблено для діагностики наявності специфічних IgE до мінорних детермінант пеніциліну (пеніцилоату і пенілоату), інших бета-лактамів. Позитивні результати імуноблота з мінорними детермінантами вказують на високий ризик розвитку анафілактичних реакцій [28].

Мікроерей

Метод заснований на ДНК-олігонуклеотидах, проте розвивається і мікроерей із застосуванням моноклональних антитіл і рекомбінантних антигенів. Зокрема, подібна технологія застосовується для діагностики і оптимізації лікування алергії, у тому числі медикаментозної (рис. 2) [29].

Дослідження проводиться у два етапи:

1. Приготування мікрочипа: рекомбінантні алергени розкачуються на поверхню предметного скла. Одне скло містить 12 осередків. Кожен осередок містить різні алергени і калібрувальну криву (зростаючі кількості IgE) в триплетах. Таким чином, одночасно можна обстежувати до 12 пацієнтів.

2. Хід виконання тесту:

а) розкапування сироваток пацієнтів (15 мкл);

б) інкубація (IgE пацієнта з'єднуються з алергенами);
в) додавання моноклональних антитіл проти IgE, що мітяться флуорохромом;
г) сканування мікрочипа.

На рисунку 2 представлено варіант сканограми мікрочипа: перші три ряди – калібрувальна крива (інтенсивність світла пропорційна кількості IgE); далі – профіль сенсibilізації пацієнта (види і кількість специфічних IgE у сироватці крові пацієнта).

Методи виявлення специфічних IgE у сироватці крові є високоспецифічними і точними, однак їх використання можливе лише у випадках, коли потенційний алерген входить до числа алергенів, набори для визначення яких є в лабораторії. Цього недоліку позбавлені методики визначення активації клітин алергенами до ліків, оскільки вони дозволяють використовувати в ролі позитивного контролю один зі стандартних антигенів.

Нефелометричний варіант реакції мікропреципітації за Уаньє

Застосовують для виявлення IgG-, IgM-антитіл до гаптенів (ліків) у сироватці крові. Готують двократне розведення алергену і сироватки крові хворого. В одну кювету стрипового фотометра чи фотоелектроколориметра вносять 150–180 мкл чи 1,5–1,8 мл досліджуваної сироватки крові (вихідне розведення 1:2) відповідно, в іншу – контрольний розчин або сироватку крові здорової людини. Вимірюють вихідну оптичну щільність (при довжині хвилі 500 нм, на ФЕК світлофільтр № 4). Потім в кожен кювету додають по 100 мкл чи 0,1 мл відповідно до виду

прибору розведеного алергену, починаючи з мінімальної концентрації, і перемішують. Через 2 хвилини знову визначають оптичну щільність суміші у кюветках. Реакцію проводять спочатку з різними розведеннями алергену, потім, коли визначена його мінімальна концентрація, — з сироваткою (для визначення її титру). Оптимальна концентрація гаптена — це та, яка викликає затримку зниження або навіть збільшення оптичної щільності суміші. При випробуванні ліків орієнтовною концентрацією є добова доза, розчинена в 1 л дистильованої води. Реакція вважається позитивною, якщо оптична щільність суміші сироватка + алерген при додаванні певних його концентрацій (як при негативному результаті) не знижується або навіть збільшується [3].

Реакція пасивної гемаглютинації (РПГА) заснована на аглютинації еритроцитів або інших часток латексу та ін., навантажених алергеном. Тому метод дозволяє виявити лише повні антитіла, здатні викликати аглютинацію (антитіла класів IgG або IgM). Критичний момент цієї реакції — приготування діагностичного. Часто для цього використовують еритроцити (барана, кролика, людини тощо). Їх поверхню активують різними хімічними речовинами (формаліном, таніном тощо). Еритроцити, оброблені 0,25 % розчином глутарового альдегіду [6], добре зв'язують різні білки, а 0,1 % розчин хлориду хрому осаджує їх на поверхні еритроцитів, що збільшує щільність алергенних детермінант на поверхні еритроцитів.

Визначення медіаторів і цитокінів у системному кровообігу (зазвичай методом твердофазного ІФА)

1. Виявлення гістаміну ускладнене високою швидкістю його інактивації (хвилини), тому для виявлення його наявності в системній циркуляції (анафілактичний шок) частіше застосовують визначення рівня метилгістаміну в сечі (високий рівень зберігається декілька годин після зникнення проявів системної анафілаксії) [28].

Методика визначення гістаміну в крові. Гепаринізовану кров в об'ємі 25 мкл поміщують в лунки фиброгласових, куди заздалегідь додають 25 мкл PIPES-буферу. Далі плейти інкубують протягом 1 години при температурі 37°C і після відмивання дистильованою водою додатково інкубують протягом 30 хвилин при температурі 37°C з 0,04 % розчином додецил сульфату натрію. Після відмивання дистильованою водою в кожну лунку плейтів додають певну кількість розчину ортофталієвого діальдегіду для конденсації гістаміну, сорбованого на скловолоконному матриці. Реакцію зупиняють через 10 хвилин шляхом додавання 0,59 % розчину HClO₄. Результати, отримані шляхом автоматизованого спектрофлуориметричного аналізу, виражали в нг/мл гістаміну в крові.

2. Визначення триптази в сироватці крові. Триптаза міститься в гранулах мастоцитів і протягом кількох годин зберігається в циркуляції. Мастоцити, активовані в період IgE-опосередкованої реакції негайного типу, вивільняють у навколишні тканини протеази, депонований гістамін і знову утворені вазоактивні медіатори. Триптаза є нейтральною сериною естеразою з трипсиноподібною активністю. Вона зберігається в секреторних гранулах

мастоцитів в активному стані в комплексі з гепарином і є маркером їх активації. Імунореактивні рівні триптази в сироватці здорових людей становлять менше 5 мкг/л. Підвищення рівня триптази в сироватці крові понад 10 мкг/л спостерігається протягом 4 годин від початку анафілактичної реакції, період напіврозпаду триптази становить 2 години. Рекомендований час взяття сироватки крові для визначення рівня триптази — від 30 хвилин до 4 годин після початку гострої алергічної реакції. Так само, як і гістамін, триптаза вивільняється з мастоцитів після їх дегрануляції *in vitro*. Нині розроблено набори реактивів для кількісного визначення триптази в сироватці крові імуноферментним методом [30].

3. Визначення цитокінового статусу периферичної крові (ІЛ-4, ІФН- γ , ІФН- γ /ІЛ-4) надає загальне уявлення про характер типу реагування імунної системи в момент проведення тесту. В останні роки модель Th1/Th2 поступилася місцем дослідженню ролі Т-регуляторів при алергії.

4. Визначення вмісту клітин, що секретують ті або інші цитокіни. Нині є можливість визначення цих параметрів для алергенспецифічних клітин (технологія тетрамерів). Частіше для зазначених цілей застосовують проточну цитофлуориметрію та еліспот.

Таким чином, лабораторні методи виявлення алергії, що ґрунтуються на визначенні імуноглобулінів, зокрема специфічних до лікарських препаратів, медіаторів (триптази) і цитокінів (ІЛ-4, ІФН- γ , ІФН- γ /ІЛ-4), з безпеки і можливості використання в будь-який період захворювання залишаються переважними. Проте головним недоліком цих методів визначення специфічних імуноглобулінів до ліків є необхідність мати в лабораторії набори для визначення всіх можливих медикаментозних алергенів, більше того — навіть до їх метаболітів, що, зважаючи на наявність в арсеналі сучасного лікаря більше 1000 препаратів, утруднює процес *in vitro*-діагностики медикаментозної алергії.

Література

1. Балаболкин, И. И. Клинико-патогенетические варианты лекарственной аллергии у детей и ее диагностика / И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева, Л. В. Павловская // Педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 76–81.
2. Мясникова, Т. Н. Лекарственная аллергия: спектр лекарственных препаратов и особенности клинического течения / Т. Н. Мясникова, Т. В. Латышева // Росс. алергол. журн. — 2004. — № 4. — С. 24–29.
3. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. — М. : Национальная академия микологии, 2001. — 330 с.
4. Победенная, Г. П. Лекарственная аллергия: проблемы и пути решения // Здоров'я України. — 2012. — № 1 (17). — С. 60–63.
5. Пухлик, Б. М. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии / Б. М. Пухлик, А. П. Виктор, С. В. Зайков. — Львів : Медицина світу, 2008. — 107 с.
6. Mayorga, C. In Vitro Methods for Diagnosing Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to Drugs / Mayorga C., Sanz M. L., Gamboa P. et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 23 (4). — P. 213–225.
7. Attaway, N. J. Familial drug allergy / N. J. Attaway, H. M. Jasin, T. J. Sullivan. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 127. — 227 p.
8. Bigby, M. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive in patients, 1995–2002 / M. Bigby, S. Jick, H. Jick, K. Arndt // JAMA. — 2004. — Vol. 320. — P. 3358–3363.
9. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced anaphylaxis: a cooperative study // JAMA. — 2003. — Vol. 310. — P. 613–615.

10. Borda, I. T. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program / I. T. Borda, D. Slone, H. Jick // JAMA. — 2002. — Vol. 299. — P. 645–647.
11. Bush, W. H. Radiocontrast / W. H. Bush, D. P. Swanson // Immunol. Allergy Clin. North Am. — 2005. — Vol. 115. — P. 597–612.
12. Dawson, P. Contrast media and enzyme inhibition. In: cholinesterase / P. Dawson, D. Edgerton // Br. J. Radiol. — 2003. — Vol. 156. — P. 653–656.
13. Enright, T. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrastmedia reaction / T. Enright, A. Chua-Lim, E. Duda, D. T. Lim // Ann. Allergy. — 2009. — Vol. 162. — P. 312–305.
14. de Swarte, R. D. Drug allergy. In: Patterson R., Grammer L. C., Greenberger P. A., Zeiss C. R. Allergic Diseases Diagnosis and Management, 4th ed. — Philadelphia: P. B. Lippincott, 2003. — P. 396–551.
15. Dykewicz, M. S. Drug Allergies: Diagnosis / M. S. Dykewicz, H. Gray // ACP Medicine Online. — 2010. — WebMD Inc.
16. Gruchalla, R. S. Antibiotic Allergy / R. S. Gruchalla, M. Pirmohamed // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 601–609.
17. Jones, T. A. Assessment of Medication Errors That Involved Drug Allergies at a University Hospital / T. A. Jones, J. A. Como // Pharmacotherapy. — 2003. — Vol. 23 (7).
18. Самойлова, Л. Н. К вопросу о диагностике лекарственной аллергии / Л. Н. Самойлова, Т. В. Табакова // Тер. архив. — 1992. — № 10. — С. 17–24.
19. Anderson, J. A. Allergic reactions to drugs and biologic agents // JAMA. — 2008. — Vol. 368. — P. 2845–2857.
20. Roujeau, J. C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity // Toxicology. — 2005. — Vol. 209. — P. 123–129.
21. Romano, A. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions / Romano A., Torres M.J., Castells M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127 (Suppl. 3). — S. 67–73.
22. Tsuge, I. Allergen-specific T-cell response in patients with phenytoin hypersensitivity; simultaneous analysis of proliferation and cytokine production by carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) dilution assay / Tsuge I., Okumura A., Kondo Y. et al. // Allergol. Int. — 2007. — Vol. 56 (2). — P. 149–155.
23. Romano, A. Immediate allergic reactions to penicillins: relationship between drug use pattern and reaction specificity. Abstracts of the 52 Annual Meeting AAAAI / Romano A., Blanca M., Quarantino D. et al. — 1996. — P. 661.
24. Ambrosio, C. D. Delayed allergy to amino – penicillins (AP). Abstracts XIX Internat. Congress of Allergy and Clin. Immunol. // Ambrosio C.D., Schiavino D., Nucero E. et al. — 2010. — P. 2.
25. Лусс, Л. В. Псевдоаллергия в клинике. В кн.: Аллергия и иммунология / Под ред. Т. В. Порядина. — М., 1999. — С. 152–166.
26. Новиков, Д. К. / Новиков Д. К., Сергеев Ю. В. и др. // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2003. — № 3. — С. 45–57.
27. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. — М.: Национальная академия микологии. — 2001. — 330 с.
28. Laroche, D. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase / Laroche D., Vergnaud M. C., Sillard V. et al. // Anesthesiology. — 1991. — Vol. 75. — P. 945–949.
29. Маркелов, М. Л. Иммуночипы для серологической диагностики инфекционных заболеваний и аллергодиагностики / М. Л. Маркелов, Г. А. Шипулин // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 9. — С. 31–32.
30. Payne, V. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance / V. Payne, P. C. Kam // Anaesthesia. — 2004. — Vol. 59. — P. 695–703.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АЛЛЕРГИИ.

ЧАСТЬ 1. МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ К ЛЕКАРСТВАМ, МЕДИАТОРАМ И ЦИТОКИНАМ

*В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнецова,
П. Г. Кравчун, Н. Г. Рындина*

Резюме

В основе медикаментозной аллергии лежит аллергическое воспаление кожи, слизистой оболочки и других тканей и органов, обусловленное синтезом в организме факторов иммунной системы, способных взаимодействовать с лекарственными веществами или их метаболитами. Подавляющее большинство аллергических реакций регистрируются на антибиотики, местные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, гетерологические сыворотки, рентгенконтрастные средства, белковые препараты крови человека, вакцины, ферменты, витамины, транквилизаторы, противодиабетические препараты, психотропные препараты, ингибиторы АПФ,

антиаритмические средства. Однако любое лекарственное вещество может стать причиной медикаментозной аллергии.

Показаниями для лабораторного обследования больных с лекарственной непереносимостью являются: анафилактический шок, тяжелые токсикодермии в анамнезе на неизвестный препарат и необходимость медикаментозной терапии; при значительных поражениях кожи и необходимости подбора препаратов; в период приема глюкокортикоидов, антигистаминов, при необходимости введения потенциально опасных препаратов; в раннем детском возрасте; при высоком уровне сенсibilизации пациентов; при непрерывном рецидивирующем течении заболевания; поливалентной сенсibilизации, когда отсутствует возможность проведения тестирования *in vivo* сразу со всеми потенциальными аллергенами в ограниченный срок обследования; резко измененная реактивность кожи; ложноположительный или ложноотрицательный результат при каждом тестировании; уртикарный дермографизм.

С целью выявления гиперчувствительности немедленного типа используют следующие *in vitro* тесты: определение активности триптазы в сыворотке крови с целью установления наличия дегрануляции мастоцитов; определение концентрации специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови; проведение теста активации базофилов в присутствии потенциального аллергена.

Ключевые слова: *in vitro*-диагностика медикаментозной аллергии, общий IgE, специфический IgE, иммуноферментный анализ, хемилуминесцентный анализ, множественный алергосорбентный тест.

*Научно-практический журнал «Астма и Аллергия», 2013, № 3.
В. Д. Бабаджан
Харьковский национальный медицинский университет, профессор
61001, Украина, г. Харьков, просп. Ленина, 4
тел.: 38057 706 3017, факс: 38067 573 2338
e-mail: Vladdoc1@mail.ru*

**LABORATORY DIAGNOSIS DRUG ALLERGY.
PART 1. METHODOLOGY
FOR DETERMINING
THE SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS TO DRUGS,
MEDIATORS AND CYTOKINES**

*V. D. Babadzhan, L. V. Kuznetsova,
P. G. Kravchun, N. G. Rindina*

Summary

Allergic inflammation of the skin is the basis of drug allergies, mucous membranes and other tissues and organs damage, it is due to the synthesis of immune factors in the body that can interact with drugs or their metabolites. The vast majority of allergic reactions is registered on antibiotics, local analgetics, nonsteroidal antiinflammatory drugs, heterologous serums, radiopaque agents, protein drugs of human blood, vaccines, enzymes, vitamins, tranquilizers, antidiabetic preparations, psychoactive preparations, ACE inhibitors, antiarrhythmic drugs. However any medicinal substance can cause drug allergy.

The indications for laboratory examination of patients with drug intolerance are: anaphylactic shock, severe toxikodermia in anamnesis of an unknown drug and the need for drug therapy, significant lesions of the skin and the need of a medication; during using of glucocorticoids, antihistamines, necessary the introduction of potentially harmful drugs, in the early childhood, a high level of sensitization of patients, continuously relapsing course of disease; polyvalent sensitization, where there is no possibility of testing *in vivo* directly with all potential allergens in a limited period of examination; dramatically altered reactivity of the skin; false-positive or false-negative result in skin testing, urticaria autographism.

In order to identify immediate hypersensitivity use the following *in vitro* tests: determination of the activity of tryptase in the serum in order to determine the presence of mast cell degranulation, the definition of the concentration of specific IgE in serum, holding basophil activation test in the presence of a potential allergen.

Key words: *in vitro*-diagnostic medical allergies, total IgE, specific IgE, ELISA, chemiluminescence analysis, multiple alerгosorbent test.

*Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 3.
V. D. Babadzhan
Kharkiv National Medical University, professor
61001, Ukraine, Kharkiv, Lenin av., 4
tel.: 8057 706 3017, mob.: 8067 573 2338
e-mail: vladdoc1@mail.ru*