

ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ШКІРНИХ ПРОБ В ПРОГНОЗУВАННІ ЛІКАРСЬКОЇ ХВОРОБИ

Е. М. Солошенко

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *На підставі багаторічних клінічних спостережень та аналізу шкірних проб з лікарськими засобами і специфічних імунологічних тестів обговорюється питання недоцільності постановки шкірних проб, особливо серед хворих на поширені дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом.*

Ключові слова: *шкірні проби, лікарська хвороба, поширені дерматози, інфекції, що передаються статевим шляхом.*

Питання про доцільність постановки шкірних проб з лікарськими засобами (ЛЗ) для попередження розвитку алергічних реакцій і для їх етіологічної діагностики дебатуються вже багато років не лише в Україні, але і в країнах СНД та зарубіжжя [13]. Початок цих дебатів приходиться на кінець 20 століття. Саме у цей період збільшилася реєстрація істинних алергічних реакцій, які розцінюються як друга, лікарська хвороба (ЛБ), що розвивається на тлі будь-якої патології при повторному прийомі середньотерапевтичних доз ЛЗ із залученням до патологічного процесу усіх систем організму з переважним ураженням однієї з них, причому найчастіше шкіри [1, 16]. Враховуючи щорічне зростання істинних алергічних реакцій на ЛЗ, особливо на антибіотики, з метою їх профілактики було видано наказ МОЗ про обов'язкову поетапну постановку хворим шкірних проб перед кожним введенням антибіотику [3]. Для впровадження цього наказу були підстави: по-перше, відсутність на той час в практичних установах медичного профілю доступних тестів, що можна виконувати «in

vitro», та кваліфікованих фахівців для їх постановки; по-друге, дорожняча відомих тестів «in vitro»; по-третьє, наявність даних, що позитивна шкірна проба – це проява на шкірі специфічної реакції анитиген-антитіло, інтенсивність якої відображає ступінь імунологічної перебудови організму [5,6].

В лікувальних установах України, згідно опитуванню лікарів-респондентів «Державним експертним центром МОЗ України», дотепер продовжують застосовуватися провокаційні шкірні проби - внутрішньошкірна (в/ш) у 60 % хворих, підшкірна (п/ш) у 24 %, букальна у 4 %, прик-тестування у 9 %, і лише у 3 % - методи ІФА [10]. Між тим, за даними цих же респондентів п/ш проби можуть викликати сенсibilізацію приблизно у 32 % раніше не сенсibilізованих хворих, в/ш проби - у 30 %, букальна – у 9 %, а прик-тестування – у 7 % [10]. Не дивлячись на вищевказане поетапна постановка шкірних проб з ЛЗ перед початком антибіотикотерапії продовжує пропонуватися МОЗ України (наказ № 127 від 02.04.2002 р. «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних

технологій діагностики та лікування алергічних захворювань»). У 2011 р. НАМН та МОЗ України опубліковано проект нового наказу «Про заходи щодо покращення діагностики, профілактики та лікування медикаментозної алергії», згідно котрому головні лікарки всіх медичних установ незалежно від форм власності повинні: призначати співробітника з вищою медичною освітою, відповідального за проведення діагностики лікарської алергії (ЛА); організувати кабінети діагностики ЛА, забезпечити їх спеціальним устаткуванням та середнім медичним персоналом (не менше 1 одиниці); зобов'язати осіб, відповідальних за здійснення діагностики ЛА, налагоджити методики анкетування і прик-тестування [8].

Тим часом, для постановки шкірних проб існує безліч протипоказань: гострий період будь-якого алергічного і шкірного захворювання; вказівка в анамнезі на анафілактичний шок, синдроми Лайелла, Стівенса-Джонсона; гострі інфекційні захворювання; загострення супутніх хронічних захворювань; декомпенсовані стани при хворобах серця, печінки, нирок; тиреотоксикоз; важка форма цукрового діабету; захворювання крові, онкологічні, системні і аутоімунні захворювання; судорожний синдром, нервові і психічні хвороби; туберкульоз і віраж туберкулинових проб; вагітність, годування дитяти грудьми; перші 2-3 дні менструального циклу; вік до трьох років; період лікування антигістамінними препаратами, мембраностабілізаторами, гормонами, бронхоспазмолітиками [9, 11]. Не менше існує чинників, що обмежують вживання шкірних проб: неможливість з їх допомогою заздалегідь прогнозувати розвиток побічних ефектів, не опосередкованих Ig E; непридатність використання нерозчинних препаратів; постановка протягом дня проби в будь-якій модифікації тільки з одним ЛЗ; мала інформативність шкірних проб із-за частих хибнопозитивних та хибнонегативних результатів [2,14,17]. До основних причин хибнопозитивних результатів відносять: наявність спільних алергенних

угруповань між деякими алергенами; використання для розведення ЛЗ нестандартизованих розчинів. Серед багаточисельних чинників хибнонегативних результатів слід зазначити: втрату ЛЗ алергенних властивостей унаслідок його тривалого і неправильного зберігання або в процесі розведення, оскільки до цих пір немає стандартизованих лікарських алергенів; відсутність або зниження чутливості шкіри хворого, викликане: відсутністю шкіросенсибілізуючих антитіл; раннім етапом розвитку підвищеної чутливості; зниженням реактивності шкіри, пов'язаним з порушенням кровопостачання, похилим віком; прийомом хворим безпосередньо перед тестуванням антигістамінних препаратів [5, 12]. І, нарешті, найголовніше – на шкірі неможливо відтворити реакцію адекватну тій, яка відбувається в організмі хворого через те, що: більшість ЛЗ є неповноцінними алергенами, що набувають своєї повноцінності тільки тоді, коли зв'язуються з альбуміном сироватки крові; всі лікарські препарати в організмі зазнають безліч метаболічних перетворень, при цьому сенсibiлізація розвивається, як правило, не на сам ЛЗ, а на його метаболіти [5, 15]. Саме тому, зважаючи на всі недоліки шкірних проб з ЛЗ, шкірні проби не були включені в стандарти діагностики, тобто в перелік обов'язкових методів обстеження хворих з гострими токсико-алергічними реакціями на медикаменти, що рекомендуються Інститутом імунології Мінздорову РФ і Російською асоціацією алергологів і клінічних імунологів [4].

У «Інструкції про проведення діагностики лікарської алергії», окрім дискусійності самого питання про правомочність вживання шкірних проб з ЛЗ з метою прогнозування розвитку алергічних реакцій, є багато невирішених моментів щодо технології їх постановки. Так, згідно інструкції, шкірний провокаційний тест можна ставити в разі розвитку алергічної реакції за реагиновому типом, тоді як при розвитку реакції за цитотоксичним і імунокомплексним типами показані лабораторні тести, а при розвитку реакції

за гіперчутливістю сповільненого типу - лабораторні тести і аплікаційні проби. Проте, як показують клінічні спостереження, перед початком ін'єкційної антибіотикотерапії заздалегідь спрогнозувати тип алергічної реакції у хворого з необтяженим алергологічним анамнезом, у разі раптового розвитку реакції, просто неможливо.

Не менше суперечливою є вказівка про можливість проведення шкірного тестування одночасно з 3-4 лікарськими препаратами, оскільки з цього приводу є протилежні думки, згідно яким в один день можна проводити постановку шкірної проби тільки з одним лікарським засобом [6, 9].

Викликає сумнів можливість реалізації постулату інструкції про те, що шкірне тестування з лікарськими засобами повинне проводитися під контролем лікаря-алерголога або лікарів, що мають спеціальну алергологічну підготовку, котра включає заходи надання реанімаційної допомоги хворим з анафілаксією. Таких фахівців на кожне місто України обмежена кількість. Це переважно лікарі міських і обласних алергологічних кабінетів і стаціонарів. Між тим, згідно проекту законодавчого нормативного документу шкірні проби з ЛЗ повинні ставитися в усіх лікувально-профілактичних установах, де, як правило, немає підготовлених медичних працівників. Фактично у довгожданого нормативного документу щодо організації алергологічної служби в Україні відсутня економічна база для своєї реалізації, оскільки з урахуванням економічної ситуації в країні підготувати фахівців, компетентних в питаннях алергології, для всіх установ медичного профілю в даний час нереально, як і забезпечити ці установи діагностичним обладнанням та стандартизованими тест-системами з ЛЗ (відсутні вітчизняного виробництва) для скринінг-діагностики.

Зважаючи на всі перелічені недоліки і протипоказання шкірних проб, їх постановка з ЛЗ перед початком проведення терапії, особливо у хворих на поширені дерматози і у хворих з інфекціями, що передаються статевим шляхом в гострий або підгострий пе-

ріод їх захворювання, є недоцільною і дуже проблематичною [1, 7, 19]. Тому враховуючи небезпеку розвитку анафілактичного шоку при прогнозуванні і етіологічній діагностиці лікарської хвороби треба використовувати специфічні імунологічні методи «in vitro» [17, 18]. На підставі багаторічного досвіду шкірні проби показані тільки з побутовими, пилковими і бактерійними алергенами. Щодо виявлення сенсibilізації до харчових алергенів, то її доцільно визначати за допомогою ІФА.

З метою попередження розвитку анафілактичного шоку і інших проявів лікарської хвороби, як альтернатива шкірним пробам, служить комплекс заходів, котрий полягає в тому, що:

1. Збирають індивідуальний і сімейний алергологічний анамнези, аналіз даних яких дозволяє розподілити всіх хворих на дві групи «А» (без ускладненого анамнезу) і групу «Б» (з ускладненим анамнезом).

2. Хворим групи «А» (без ускладненого анамнезу) і особам, що відносяться до груп ризику (у анамнезі алергічні захворювання не медикаментозного генезу - бронхіальна астма; кропив'янка; екзема; васкуліт; грибкові захворювання шкіри; захворювання нервової і ендокринної систем; і т. д.), терапію проводять в амбулаторних і стаціонарних умовах після попередньої постановки провокаційної під'язикової проби (для водорозчинних і неводорозчинних, а також комбінованих ЛЗ).

3. Хворим групи «Б» (з ускладненим алергологічним анамнезом) лікування проводять тільки в стаціонарних умовах після попереднього обстеження за допомогою специфічних імунологічних тестів.

4. При проведенні планованої терапії як хворим групи А, так і хворим групи Б:

- медикаменти призначають за суворими показаннями, з врахуванням їх сумісності, переносності, оптимальних доз;

- першу ін'єкцію ЛЗ (яка повинна складати 1/10 терапевтичної дози, для антибіотиків не більше 10.000 ЕД) вводять у верхню третину плеча з тим, щоб в разі розвитку алергічної реакції була можливість наклад-

ти тугий джгут вище за місце ін'єкції ЛЗ до припинення пульсу (дістальніше за місце накладання джгута), а місце ін'єкції - обколоти розбавленим в 10 разів розчином адреналіну (1 мл 0,1% адреналіну розводять з 9 мл фізіологічного розчину), а також накласти льоду або грілку з холодною водою;

- при необхідності лікування дюрантними препаратами хворому спочатку вводять ЛЗ, що не володіють пролонгованою дією.

- не призначають одночасно декілька ЛЗ, а лише переконавшись в добрій переносності одного ЛЗ, вводять наступний, виключаючи тим самим поліпрагмацію;

- хворим з грибковими захворюваннями не рекомендують антибіотики групи Пеніциліну, враховуючи спільність антигенних детермінант Пеніциліну і грибів;

- антибіотики призначають обов'язково з урахуванням результатів мікробіологічних досліджень і визначення чутливості виділених культур до них;

- в якості розчину антибіотиків використовують фізіологічний розчин або дистильовану воду, у зв'язку з тим, що новокаїн нерідко викликає розвиток алергічних реакцій;

- враховують вікові особливості пацієнтів, оскільки разові і добові дози седативних, серцевих, гіпотензивних і нейроплегічних засобів для хворих літнього віку мають бути зменшені в 2 рази у порівнянні з дозами для осіб середнього віку;

- враховують функціональний стан нирок і печінки;

- у разі великої вирогідності розвитку анафілактичного шоку за 3-5 днів перед початком терапії проводять профілактичне лікування гипосенсибілізуючими засобами, а за 20—30 хвилин до призначення будь-якого медикаменту – вводять 1 мл кортикостероїдного препарату.

Таким чином, в профілактиці анафілактичного шоку на ЛЗ роль лікаря будь-якого профілю, у тому числі і дерматовенеролога, полягає, перш за все, у виконанні головної лікарської заповіді - «не шкодити», згідно якої фармакологічні засоби повинні призначатися з урахуванням всіх показань і проти-показань. Що ж до питання про доцільність вживання шкірних проб з ЛЗ при вирішенні питання прогнозування анафілактичного шоку і етіологічної скринінг-діагностики лікарської хвороби, то, не дивлячись на публікацію проекту нормативного документа МОЗ України, як показує багаторічний практичний досвід роботи в клініці, залишається потреба в його критичному переосмисленні, обговоренні та затвердженні нового наказу з урахуванням зазначених вище положень.

ВИСНОВКИ

1. При прогнозуванні і етіологічній діагностиці лікарської хвороби треба використовувати специфічні імунологічні методи «*in vitro*», враховуючи небезпеку розвитку анафілактичного шоку;

2. Шкірні проби показані лише з побутовими, пилковими і бактерійними алергенами;

3. Сенсibiliзацію до харчових алергенів доцільно визначати за допомогою ІФА;

4. Невідкладною задачею є міждисциплінарне проведення дискусій з залученням не тільки дерматологів, але й алергологів, реаніматологів, стоматологів, терапевтів щодо доцільності постановки шкірних проб з лікарськими засобами з метою прогнозування та діагностики лікарської хвороби у медичних закладах різного профілю і рівня з урахуванням сучасних вимог та можливостей.

REFERENCES

1. Alerhichni ta psevdotalerhichni reaktsii na likarski zasoby u khvorykh na poshyreni dermatozy i zakhvoriuvannia, shcho peredaiutsia statevym shliakhom / E.M Soloshenko, Ya.F Kutasevych, G. I. Mavrov // Materialy naukovykh prats 1 z'yizdu alerholohiv Ukrainy. – K., 2002. – S. 167.
2. Viktorov O.P. Alerhichni reaktsii na likarski zasoby: suchasni problemy // Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv KMAPO im. P.L. Shupika. – Vyp. 11, knyha 2. – K., 2002. – S. 484 - 493.
3. Zbirnyk normatyvno-dyrektyvnykh dokumentiv z okhorony zdorovia /K.: Kyivskiy myskyi naukovyi informatsiino-analitychnyi tsentr medychnoi statystyky, 2002. – 120 s.
4. Immunologiya i allergologiya. Standarty i diagnostiki lecheniya. Pod red. akad. RAMN R.M. Haitova. – M., 2001. – 96 s.
5. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. Pod red. G. Lolora-mladshego, T. Fishera i D. Adelmanna. Per. s angl. – M.: Praktika, 2000. – 806 s.
6. Kudrin A.N. Lekarstvennaya allergiya / A. N. Kudrin, Yu. P. Borodin. – M.: Znanie, 1985. – 64 s.
7. Metodyky likuvannia i profilaktyky infektsii, yaki peredaiutsia statevym shliakhom / I. I. Mavrov, G. I. Mavrov, V. H. Kolyadenko [ta in.] – Kh.: Fakt, 2001. – 55 s.
8. Nakaz «Pro zakhody shchodo pokrashchannia diahnostryky, profilaktyky ta likuvannia medykamentoznoi alerhii» // Novosty medyt-syny y farmatsyy v Ukrainy 2011.- N 11-12 (371 - 372). – S. 4-7.
9. Novikov D.K. Klinicheskaya allergologiya: Sprav. Posobie /D. K. Novikov – Mn.: Vyish. shk., 1991. – 511 s.
10. Otsinka poinformanovanosti likariv Ukrainy shchodo pobichnykh reaktsii alerhichnoho henezu / O. V. Matvieieva, O. P. Viktorov [ta in.] // Novosty medyt-syny y farmatsyy v Ukrainy 2011. – N 11-12 (371 - 372). – S.2-3.
11. Patterson R. Allergicheskie bolezni: diagnostika i lechenie /R. Patterson, L.K.Gremmer, P.A.Grinberger: Per. s angl./ Pod

ЛІТЕРАТУРА

1. Алергічні та псевдоалергічні реакції на лікарські засоби у хворих на поширені дерматози і захворювання, що передаються статевим шляхом / Е.М. Солошенко, Я.Ф. Кутасевич, Г.І. Мавров, Г.О. Дунаєва // Матеріали наукових праць 1 з'їзду алергологів України. – К., 2002. – 167 с.
2. Вікторов О.П. Алергічні реакції на лікарські засоби: сучасні проблеми / О. П. Вікторов // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупіка. – Вип. 11, книга 2. – К., 2002. – С. 484 - 493.
3. Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я /К.: Київський миський науковий інформаційно-аналітичний центр медичної статистики, 2002. – 120 с.
4. Иммунология и аллергология. Стандарты и диагностики лечения / Под ред. акад. РАМН Р.М. Хаитова. – М., 2001. – 96 с.
5. Клиническая иммунология и аллергология./ Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана. Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
6. Кудрин А.Н. Лекарственная аллергия / А. Н. Кудрин, Ю. П. Бородин. – М.: Знание, 1985. – 64 с.
7. Методики лікування і профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом / І. І. Мавров, Г. І. Мавров, В. Г. Коляденко [та ін.] - Х.: Факт, 2001.-55 с.
8. Наказ «Про заходи щодо покращання діагностики, профілактики та лікування медикаментозної алергії» // Новості медицини і фармації в Україні. – 2011. – № 11-12 (371 - 372). – С. 4 – 7.
9. Новиков Д.К. Клиническая аллергология: Справ. пособие /Д. К. Новиков – Мн.: Высш. shk., 1991. – 511 с.
10. Оцінка поінформанованості лікарів України щодо побічних реакцій алергічного генезу / О. В.Матвєєва, О. П. Вікторов [та ін.] //Новості медицини и фармації в Україні. – 2011. – № 11-12 (371 - 372). – С.2 – 3.
11. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К.Грэммер, П.А.Гринбергер: Пер. с англ./

red. akad. RAMN A.G. Chuchalina. – M.: GEOTAR Meditsina, 2000. – 768 s.

12. Profilaktika lekarstvennoy allergii u meditsinskih rabotnikov / E.F. Chernushenko, G.E.Aronov, B.M. Puhlik [i dr.] // Metodicheskie rekomendatsii. – Kiev, 1982. – 20 s

13. Puhlik B.M. Allergenyi Ukrainyi. Sostoyanie del, nereshennyye problemy i perspektivy / B. M. Puhlik, V. B.Rusanova // Imunologiya ta alergologiya. – 1999. – N 3. – S. 3 - 9.

14. Puhlik B.M. Esche raz o lekarstvennoy allergii / B. M.Puhlik // Novosti meditsiny i farmatsii. – 2009. – N 11 – 12 (285-286). – S. 18 - 19.

15. Pyitskiy V.I. Psevdoallergiya /V. I. Pyitskiy // Ter. arhiv. – 1991. – T. 63. – N. 3. – S. 133-137.

16. Soloshenko E.N. Lekarstvennaya bolezнь: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika / E. N. Soloshenko // Kharkov. med. zhurnal. – 1996. – N 1-2. – S. 42-46.

17. Soloshenko E. N. Lekarstvennaya bolezнь v probleme pobochnogo deystviya lekarstvennykh sredstv: Sovremennoe sostoyanie. Voprosy diagnostiki i lecheniya / E. N. Soloshenko // Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. – 2012. – T. 18. – N 3 (71).– S.80-88.

18. Chernushenko E.F. Lekarstvennaya allergiya // Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv KMAPO im. P.L. Shupika. – Vyp. 11, kn. 2. – K., 2002. – S. 525 – 534.

19. Yuldashev K.Yu.Lekarstvennaya allergiya u beremennykh, bolnykh sifilisom / K. Yu. Yuldashev, Z. A. Parpiev // Novosti dermatologii i venerologii. – Tashkent, 2002. – N2. – S.180-182.

Под ред. acad. RAMN A.G. Чучалина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 768 с.

12. Профилактика лекарственной аллергии у медицинских работников / Е.Ф.Чернушенко, Г.Е. Аронов, Б.М. Пухлик [и др.] // Методические рекомендации. – Киев, 1982. – 20 с

13. Пухлик Б.М. Аллергены Украины. Состояние дел, нерешенные проблемы и перспективы / Б. М. Пухлик, В. Б. Русанова // Имунология та алергология. – 1999. – № 3. – С. 3 - 9.

14. Пухлик Б.М. Еще раз о лекарственной аллергии / Б. М.Пухлик // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 11 -12 (285-286). – С. 18 -19.

15. Пыцкий В.И. Псевдоаллергия / В. И. Пыцкий // Тер. архив. – 1991. – Т. 63. – № 3. – С. 133-137.

16. Солошенко Э.Н. Лекарственная болезнь: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Э. Н. Солошенко // Харьков. мед. журнал. – 1996. – № 1-2. – С. 42-46.

17. Солошенко Э. Н. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: Современное состояние. Вопросы диагностики и лечения / Э. Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т. 18. – № 3 (71).– С.80-88.

18. Чернушенко Е.Ф. Лекарственная аллергия / Е. Ф.Чернушенко // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупіка. – Вип. 11, книга 2. – К., 2002. – С. 525 - 534.

19. Юлдашев К.Ю. Лекарственная аллергия у беременных, больных сифилисом / К. Ю. Юлдашев, З. А.Парпиев // Новости дерматологии и венерологии. – Ташкент, 2002. – №2. – С.180-182.

**ДИСКУССИОННЫЕ
ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ
ЦЕННОСТИ
КОЖНЫХ ПРОБ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ**

Солошенко Э. Н.

*ГУ «Институт дерматологии
и венерологии НАМН Украины»*

Резюме. *На основе многолетних клинических наблюдений и анализа кожных проб с лекарственными средствами, а также специфических иммунологических тестов обсуждается вопрос нецелесообразности постановки кожных проб, особенно среди больных распространенными дерматозами и инфекциями, передающимися половым путем.*

Ключевые слова: *кожные пробы, лекарственная болезнь, распространенные дерматозы, инфекции, передающиеся половым путем*

Об авторе:

Солошенко Эльвира Николаевна – доктор мед.наук, профессор, зав.лаб. аллергологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

**THE DISCUSSIONAL
QUESTIONS OF THE
DIAGNOSTICAL VALUE
OF THE SKIN TESTS
IN DRUG DISEASE
PREDICTION**

Soloshenko E.N.

*SE «Institute of Dermatology and
Venereology of NAMS of Ukraine»*

Abstract. *The question of skin tests expedience is discussed in the article basing upon the long-term clinical observations and analysis of skin tests with drugs as well as specific immunological tests, especially in patients with diffuse dermatoses and in patients with sexually transmitted diseases.*

Key words: *skin tests, drug disease, diffuse dermatoses, sexually transmitted diseases.*