

Диагностика лекарственной гиперчувствительности

Программа выступлений секции «Клиническая фармакология и фармакотерапия», представленной на Научной сессии БГМУ, была насыщенной. Спикеры освещали самые разные актуальные вопросы по этой тематике. Один из докладов — совместная работа специалистов Академии наук и БГМУ «Диагностика лекарственной гиперчувствительности: реалии и перспективы». Его представила заведующая отделением клеточной терапии Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат мед. наук, доцент, врач-педиатр, врач-аллерголог-иммунолог, докторант кафедры клинической фармакологии БГМУ Анна Рубан. основные положения доклада Анна Петровна озвучила читателям «Медицинского вестника».

Причины, проявления

Лекарственная гиперчувствительность (ЛГЧ) — патологическое состояние, ассоциированное с приемом лекарственного препарата и проявляющееся в виде аллергической реакции. Причиной побочных эффектов лекарственных препаратов могут быть основное действующее вещество и дополнительные компоненты (наполнители, оболочка и т. д.).

Следует отметить, что ЛГЧ относится к типу В побочных лекарственных реакций (дозонезависимый, непредсказуемый, вредный и непреднамеренный ответ на лекарственный препарат, принятый в стандартной дозировке для человека). Напротив, тип А побочных лекарственных реакций — пример передозировки препарата — предсказуем, а его выраженность зависит от дозы.

ЛГЧ может быть аллергической, когда запускаются определенные иммунологические механизмы (чаще в виде наработки лекарственных специфических антител или Т-клеток, реже — развития цитотоксических и иммунокомплексных механизмов) и неаллергически опосредованной — когда в основе ее развития лежат неиммунологические причины, например, прямое высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов. У постели пациента сложно отдифференцировать истинную лекарственную аллергию и псевдоаллергию, поэтому принято использовать термин ЛГЧ, который включает в себя оба этих варианта.

Скорость развития и клинические проявления ЛГЧ определяются патогенетическим механизмом — IgE-зависимым или Т-клеточным при лекарственной аллергии либо особенностями псевдоаллергических реакций. Классически IgE-зависимые реакции и псевдоаллергия проявляются быстро и представлены крапивницей, ангиоотечом, бронхоспазмом, риноконъюнктивальным, орально-аллергическим синдромами, а также анафилаксией. В отличие от них Т-клеточные реакции имеют отсроченные временные рамки, поскольку для разворачивания маховика такого иммунологического механизма нужно время, а их проявления в основном органоспецифичны.

Чаще всего ЛГЧ проявляется кожными сыпями, при этом сыпь может иметь разнообразный характер: уртикарный, макуло-папулезный, буллезный, геморрагический, фиксированная эритема и т. д. Поражение органов и систем имеет место и при IgE-зависимых реакциях, например, анафилаксии, так и при наличии Т-зависимых механизмов, например, при DRESS-синдроме или при лекарственно-индуцированных васкулитах, обусловленных наработкой иммунных комплексов.

Распространенность, развитие

Истинная распространенность ЛГЧ неизвестна, мы видим только верхушку айсберга. Это явление обусловлено тем, что многие нежелательные реакции не

выявляются и, как следствие, не документируются и не регистрируются в надзорных органах (в Республике Беларусь это ЦЭИЗ). Локальные исследования, проведенные в специализированных клиниках, могут отражать структуру ЛГЧ относительно тех лекарственных средств, которые наиболее часто в них применяются (допустим, превалирование реакций на противосудорожные препараты в неврологических, на антибактериальные в инфекционных, на НПВС и моноклональные антитела в ревматологических клиниках/отделениях и т. д.). Также в разных странах применяются различные системы оповещения о реакциях ЛГЧ, например для FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) возможно публичное заявление (его может сделать любой человек), для Республики Беларусь — только медицинские работники.

По данным литературы, доля пациентов с ЛГЧ может составлять до 8 % в общей популяции, для бета-лактамов антибиотиков — до 15 % среди стационарных больных.

В связи с внедрением новых лекарственных средств в практику меняется и структура ЛГЧ. Так, в педиатрической практике, по данным базы FDA, на первое место по развитию анафилаксии стали выходить моноклональные средства, потеснив и антибиотики, и НПВС. Для разных групп препаратов определены их представители, лидирующие в развитии ЛГЧ (например, среди антибиотиков это бета-лактамы), а также для многих групп лекарственных средств описана структура нежелательных проявлений (например, для противосудорожных — токсический эпидермальный некролиз).

Хронологию развития различных реакций ЛГЧ предлагают David A. Khan и соавторы в статье Drug allergy: A 2022 practice parameter update, опубликованной в журнале Allergy and Clinical Immunology в декабре 2022 года.

vvxfd43x 1

Проблема ЛГЧ связана в том числе и с тем, что манифестация клинических проявлений может быть значительно отсрочена от начала приема препарата, что затрудняет диагностику, а зачастую не позволяет заподозрить лекарство в причине реакции. Так, токсический эпидермальный некролиз может стартовать и через 4 недели от начала применения препарата.

Тяжелые признаки ЛГЧ

Наличие этих признаков требует незамедлительной отмены предполагаемого виновного препарата, оказания экстренной/неотложной помощи и аллергологического обследования на последующих этапах.

Сбор анамнеза

Главный акцент необходимо сделать на тщательном сборе анамнеза.

Учет ряда позиций уже на первом этапе позволит не допустить ошибки в постановке диагноза ЛГЧ:

анамнез приема лекарственных препаратов (какие, когда, дозировка, длительность приема);

детальное описание симптомов и признаков (типы, дебют, локализация и динамика);

полный осмотр кожи и слизистых оболочек (в т. ч. рта, глаз и гениталий);

поиск опасных/тяжелых признаков (клинических симптомов, лабораторных параметров).

На следующих этапах пациент должен быть направлен на консультацию к аллергологу-иммунологу, который подберет схему обследования. В зависимости от клинической картины ЛГЧ, предполагаемого препарата-виновника она может включать кожные пробы, лабораторные исследования и лекарственные провокационные тесты.

Нормативные документы

В настоящий момент в Беларуси нет действующего клинического протокола по лекарственной гиперчувствительности. Однако работа проводится — документ уже находится на этапе согласования между экспертами рабочей группы. Тем не менее в нашем арсенале есть несколько ранее утвержденных инструкций по применению — метод диагностики гиперчувствительности к антибактериальным препаратам (тест активации базофилов, БАТ (basophil activation test), инструкция № 093-1117, утвержденная 01.12.2017), а также метод проведения кожных прик-тестов для диагностики сенсibilизации к местным анестетикам.

В ряде постановлений Министерства здравоохранения, в т. ч. от 13 февраля 2023 года № 31 «Об утверждении клинических протоколов», упоминаются реакция деструкции тучных клеток (РДТК), торможения миграции лейкоцитов (ТМЛ) и определение специфических IgE.

Из вышеперечисленных методов наиболее достоверный — БАТ с чувствительностью 76 % и специфичностью 91,7 %. Определение специфических IgE имеет чувствительность всего 20 %, что ограничивает его применение. РДТК и ТМЛ за рубежом давно не применяются для диагностики лекарственной аллергии в связи с низкой доказательной базой.

К сожалению, проведение провокационных лекарственных тестов, внутрикожные, подкожные и аппликационные пробы в настоящий момент не имеют нормативного сопровождения. Следует помнить, что применять их без наличия локальных приказов или стандартных операционных процедур, утвержденных руководителем учреждения здравоохранения, нельзя даже в условиях стационара.

Аллергообследования в отделении клеточной терапии

В отделении клеточной терапии Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси мы делаем ряд анализов при подозрении на ЛГЧ. Это БАТ и прик-тесты с местными анестетиками. Эти тесты рекомендованы к применению Министерством здравоохранения.

Обе методики пользуются большим спросом у пациентов. За выполнением этих исследований к нам приезжают люди из всех регионов страны, а также из-за границы.

Не могу не указать на ряд ошибок коллег, которые направляют своих пациентам к нам. Во-первых, эти методики основаны на выявлении ЛГЧ с IgE-зависимыми механизмами, поэтому могут применяться только у тех пациентов, которые ранее данные препараты получали. Во-вторых, оптимальным периодом для их проведения будет интервал от 1,5 месяца и до 2-х лет после манифестации реакции.

Конечно, БАТ уникален, в Беларуси он проводится только у нас. Почему? Дело в том, что тест требует наличия высокотехнологичного оборудования (проточного цитометра) и опытного персонала, а пробоподготовка и анализ результатов — сложная и длительная процедура. Так, например, анализ БАТ необходимо проводить со свежесобранной кровью пациента (она годна не более 4-х часов), а выполнять анализ можно не ранее, чем через 4–6 недель после эпизода ЛГЧ (требуется, чтобы базофилы, «израсходованные» в ходе острой реакции, поступили в кровоток). Создали методику сотрудники Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси: директор, кандидат мед. наук, доцент Андрей Гончаров и его ученица — старший

научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии, кандидат мед. наук Ирина Романова, которые начали заниматься разработкой теста еще в 2013 году.

У теста масса преимуществ перед ранее применяемыми методиками. Так, устаревший тест РДТК проводится с крысиными перитонеальными базофилами, количество которых может достигать до 50 клеток на предметном стекле. При ВАТ оценивается реакция собственных базофилов пациента на препарат, а их количество составляет сотни и тысячи клеток. С актуальным списком лекарственных средств, доступных для проведения ВАТ, можно ознакомиться в ТГ-канале отделения клеточной терапии @cell_therapy_by.

Тест активации тучных клеток

Ввиду сложностей преаналитического этапа при работе с ВАТ ученые Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси задались целью создать новую методику, которая будет лишена этих особенностей. В рамках отдельного научного проекта НАН Беларуси «Разработать метод диагностики острых аллергических реакций у детей» создан тест активации тучных клеток (mast cell activation test, МАТ).

В ходе МАТ применяются тучные клетки доноров, выращенные на специальных питательных средах до нужного количества, что позволяет использовать не свежезабранную кровь пациента, а его сыворотку, которую можно заморозить и передать в лабораторию даже из самых отдаленных районов страны. Кроме того, для проведения МАТ нет необходимости ожидать 4–6-недельный период после реализации острой аллергической реакции.

В процессе разработки метода материалом для исследования служила сыворотка крови пациентов, перенесших острые аллергические реакции и госпитализированных в несколько педиатрических стационаров Беларуси.

По результатам научного проекта на утверждение в Министерство здравоохранения поданы две инструкции по применению: нового метода лабораторной диагностики острых аллергических реакций — МАТ (такой применяют только в нескольких лабораториях мира) и метода клинической диагностики анафилаксии.

Ознакомится с материалом по теме можно здесь.

Выводы

Проблема ЛГЧ является чрезвычайно актуальной для медицинской общественности. В Беларуси разработаны и применяются передовые лабораторные методики для диагностики лекарственной аллергии. Расширение перечня методов качественной диагностики ожидается с выходом нового клинического протокола «Диагностика и лечение лекарственной гиперчувствительности», работа над которым ведется.