

Т.Р. Уманец, к.м.н., В.Ф. Лапшин, д.м.н., профессор, заведующий отделом проблем аллергии и иммунореабилитации детей, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;
А. Наконечная, Королевский университетский госпиталь, г. Ливерпуль, Великобритания

К вопросу о диагностике лекарственной аллергии у детей

Аллергические реакции на лекарственные препараты являются актуальной проблемой детской аллергологии, сложность которой, с одной стороны, определяется трудностью диагностики, с другой – сохраняющейся полипрагмазией.

Диагноз медикаментозной аллергии у ребенка часто приводит к пожизненному отказу от применения некоторых препаратов, особенно антибактериальных, при этом в половине случаев он не подтвержден результатами соответствующих обследований. У большинства детей с достоверным анамнезом медикаментозной аллергии отмечена хорошая переносимость лекарственных средств при проведении кожного прик-теста, внутрикожных проб или пероральной провокации. Таким образом, у многих детей диагноз медикаментозной аллергии часто не оправдан, что приводит к назначению менее эффективных и более дорогостоящих препаратов.

В настоящее время проведено недостаточное количество исследований, посвященных медикаментозной аллергии у детей, а имеющиеся данные свидетельствуют об общем количестве побочных реакций лекарственных средств (ПРЛС). Однако среди всех ПРЛС до 25% составляют аллергические реакции на медикаменты. По данным метаанализа 17 проспективных международных исследований, частота госпитализаций в связи с ПРЛС составляет 2,1%, из которых 39,3% обусловлены жизнеугрожающими реакциями. Частота ПРЛС у госпитализированных детей составила 9,5% по сравнению с 1,5% случаев в общей популяции. При этом тяжелые реакции регистрировались в 12,3% случаев. Результаты другого ретроспективного когортного исследования у детей показали, что за последние 10 лет наблюдения было зарегистрировано лишь 11% тяжелых ПРЛС у детей. Легкие аллергические реакции обычно возникали на фоне применения антибактериальных препаратов, а наиболее тяжелые – противоопухолевых средств и антиконвульсантов. По статистическим данным Европейского Союза и США, в амбулаторной практике ПРЛС встречаются в 5% случаев, при лечении в стационаре – в 30% случаев, при этом истинные IgE-опосредованные реакции составляют лишь 10-15%.

Клинические проявления лекарственной аллергии (ЛА) отличаются большим полиморфизмом. Среди высказанных ЛА наиболее частыми как у взрослых, так и у детей являются кожные реакции. Они встречаются у 2,5% детей, получающих медикаментозное лечение, достигая 12% при применении антибиотиков.

Среди антибактериальных препаратов, применяемых у детей, пенициллины и цефалоспорины чаще всего вызывают IgE-опосредованные реакции. Так, распространенность аллергических реакций на пенициллины составляет 3,2% (1,23 на 10 тыс. инъекций – анафилактические реакции), на цефалоспорины – от 1 до 2,8% (от 0,0001 до 0,1% случаев анафилаксии). Макролиды реже вызывают аллергию (азитромицин – в 0,5%, кларитромицин – в 2,8% случаев).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают второе место по частоте развития аллергических реакций у детей, составляя от 0,3 до 7,8% случаев. У детей с atopией выявлен наибольший риск развития кожных реакций на НПВП. Частота респираторных реакций на НПВП составляет, по данным разных исследований, от 0,1 до 28% случаев в зависимости от применяемых препаратов, пола пациентов и т.д. У большинства детей наблюдается аллергия на несколько НПВП.

Основная информация, которую следует собрать при обращении пациентов с подозрением на медикаментозную аллергию:

- Подробное описание реакции:
 - последовательность и продолжительность симптомов;
 - получаемое лечение;
 - исход.
- Сроки возникновения симптомов после приема препарата.
- Принимал ли пациент подозреваемый препарат до этого курса лечения:

– сколько времени прошло после приема препарата до наступления реакции;

– когда был прекращен прием препарата (-ов);

– каков был эффект?

• Наличие хронического основного заболевания (может быть непосредственной причиной симптомов, а не лекарственное средство).

• Список всех препаратов, принятых на момент возникновения реакции (в том числе курсовые, безрецептурные и средства альтернативной медицины).

• Анамнез жизни:

– другие реакции на медикаменты;

– другие аллергии;

– другие заболевания.

Тщательный анамнез особенно важен, когда пациенты получают несколько препаратов. Неблагоприятные реакции могут возникнуть как после многолетнего лечения препаратом, так и через несколько дней после прекращения его приема. Диагностику помогают подробные сведения о характере реакции при применении каждого препарата. При изучении реакций на наркотики крайне важно проанализировать анестезиологические карты. В дополнение к сбору анамнеза заболевания необходимо провести тщательное физикальное обследование, которое может помочь определить возможные механизмы, лежащие в основе реакции, и установить тактику обследования. Например, крапивница может быть обусловлена IgE-опосредованными процессами на фоне применения антибиотиков или возникать вследствие приема НПВП по механизму, не связанному с IgE.

Для диагностики ЛА в зависимости от типа аллергических реакций используют различные тесты.

Кожный прик-тест информативен в диагностике IgE-опосредованных реакций, вызванных как низко-, так и высокомолекулярными препаратами. Для проведения проб, как правило, используют препарат в терапевтической концентрации за исключением ситуаций, когда препарат способен вызывать высвобождение гистамина (опиаты, некоторые мышечные релаксанты). В этом случае целесообразно использовать препарат в разведении 10^{-3} - 10^{-1} , чтобы избежать ложноположительных результатов.

Для кожной пробы показана форма препарата для парентерального применения. Если таковая недоступна, возможно использование жидкой формы для перорального применения или раствора, приготовленного из таблетированной формы, хотя в этом случае достоверность результата снижается.

Кожные пробы могут быть информативны при определении реакций на пенициллины, мышечные релаксанты и карбоплатин. Однако для большинства препаратов соответствующий иммуноген (промежуточный метаболит) неизвестен, следовательно, прогностическая ценность кожных тестов остается неопределенной.

Рекомендации многих международных руководств заключаются в том, что пациентам с анамнезом аллергии и отрицательными результатами кожного теста следует дополнительно проводить пероральную провокационную пробу с виновным препаратом. Однако в педиатрической практике провокационные пробы не проводятся.

Определение аллергии на нейромускульные блокаторы при помощи кожного прик-теста или внутрикожной пробы оправдано только в случае их применения при наркозе. Тем не менее специфичность положительных результатов теста с миорелаксантами невысока. В одном из исследований предоперационного скрининга пациентов было установлено, что 9% из них имели либо положительный результат кожного теста, либо специфические IgE к четвертичным аммониевым соединениям. К интерпретации

результатов проб всегда нужно подходить с осторожностью, поскольку отрицательные результаты тестов с миорелаксантами не исключают возможность развития анафилаксии.

В последние годы получены доказательства об информативности кожных тестов в диагностике гиперчувствительности к солям платины.

Внутрикожная проба более чувствительна, но менее специфична, чем кожный прик-тест при использовании той же концентрации препарата. Проведение внутрикожной пробы требует значительного опыта как для овладения техникой, так и для интерпретации результатов. Если результат кожного прик-теста отрицательный, то с учетом клинической ситуации проводится внутрикожная проба путем инъекции 0,02-0,03 мл соответствующего препарата начиная с разведения 10^{-5} - 10^{-1} . Если результат теста отрицательный, его повторяют, последовательно увеличивая концентрацию диагностикума в 10 раз до тех пор, пока не будет получен положительный результат или достигнута максимальная концентрация препарата. Учет результата внутрикожной пробы проводят через 15-20 мин. Водорастворимые диагностикумы изготавливают из лекарственных форм для парентерального применения путем разбавления стерильным 0,9% раствором хлорида натрия.

Внутрикожные пробы могут вызывать системные аллергические реакции, в связи с этим они должны проводиться только после прик-теста опытным персоналом в стационаре, где есть отделение реанимации. При наличии в анамнезе жизнеугрожающих аллергических реакций следует тщательно оценивать соотношение пользы и риска внутрикожной пробы.

Отсроченная положительная реакция, развивающаяся при внутрикожной пробе через 48 ч, может свидетельствовать о гиперчувствительности замедленного типа и в сочетании с патч-тестом используется для подтверждения такой реакции на антибиотики.

Патч-тесты (апликационные) используют для определения T-клеточной чувствительности. Тест заключается в аппликации на спину пациента в течение 48 ч гипоаллергенной ленты с алюминиевым диском, на который нанесен потенциальный аллерген в концентрации, не вызывающей раздражения. Учет результатов проводится через 48 и 96 ч. При диагностике для дифференциации истинной реакции гиперчувствительности от ложноположительной реакции, вызванной раздражением, необходим соответствующий опыт. Ложноотрицательные результаты обусловлены плохим проникновением в кожу больших молекул препарата или низкой дозой используемого вещества. Описываемый в литературе диапазон чувствительности от 11 до 43% свидетельствует о различиях в популяциях отобранных для патч-тестирования пациентов. Информативность патч-теста доказана для антибактериальных (особенно β-лактамов, клиндамицина, триметоприма), антигипертензивных и противосудорожных препаратов.

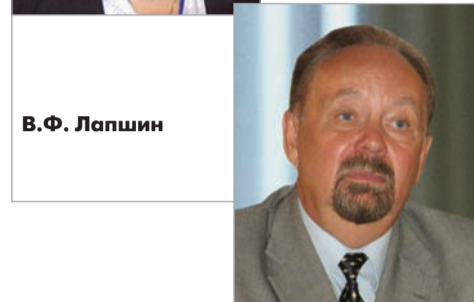
Патч-тестирование обычно начинается с применения 1% действующего вещества; в дальнейшем при отсутствии реакции на 1% раствор концентрацию активной субстанции повышают до 5-10%.

При аллергических реакциях на пенициллины (не немедленного типа) внутрикожные пробы могут быть более чувствительными, чем патч-тесты.

Определение сывороточной концентрации специфических IgE информативно только для ограниченного количества препаратов. Чувствительность и специфичность теста не определена. Одним из недостатков этого метода является то, что при применении перекрестно реагирующих препаратов или других лекарственных средств он малоинформативен, поэтому при медикаментозной аллергии



Т.Р. Уманец



В.Ф. Лапшин

предпочтительно проведение кожных проб. В своей практике мы рекомендуем проводить как кожные пробы, так и определение сывороточного уровня специфических IgE, если существует риск развития анафилаксии.

Тесты in vitro. В настоящее время имеется целый ряд in vitro тестов для изучения реакций при медикаментозной аллергии. Среди них можно отметить тест стимуляции клеток аллергеном (cellular allergen stimulation test, CAST), заключающийся в определении концентрации лейкотриенов после стимуляции лейкоцитов периферической крови; тест высвобождения гистамина базофилами; тест активации базофилов. Проводится оценка анализа экспрессии маркеров активации базофилов при помощи сортировки флуоресцентно активированных клеток при некоторых видах медикаментозных аллергических реакций, но на данный момент какое-либо преимущество этих тестов перед кожными пробами не доказано. Тесты трансформации и цитотоксичности лимфоцитов недостаточно стандартизированы для применения в клинической практике.

Провокационные лекарственные тесты. Провокационная проба с конкретным препаратом может быть проведена после того, как другие возможности обследования исчерпаны, а диагноз остается сомнительным. В каждой ситуации необходима точная оценка соотношения пользы и риска для пациента. В педиатрической практике в настоящее время провокационные лекарственные тесты не проводятся.

Особый интерес представляет **определение триптазы крови**. Сывороточная триптаза (сериновая протеаза, высвобождаемая из тучных клеток) является лабораторным маркером для диагностики острых аллергических реакций. Высвобождение триптазы возникает при дегрануляции тучных клеток независимо от ее типа – IgE-опосредованной или прямой. Поэтому уровень сывороточной триптазы повышается при активации мастоцитов, что характерно как для анафилактических, так и для анафилактоидных реакций. Повышение уровня сывороточной триптазы имеет диагностическое значение и указывает на развитие анафилаксии. Пик повышения концентрации сывороточной триптазы возникает через 1-2 ч от начала реакции. Согласно рекомендациям необходимо оценить два образца крови: первый – сразу же после реанимации пациента, а второй – в течение 2 ч. Однако уровень фермента может быть повышен еще на протяжении нескольких часов после появления реакции, поэтому кровь, взятая на протяжении 6 ч, еще может быть информативной.

В исследовании с участием 789 пациентов с аллергической реакцией на препарат для анестезии положительная прогностическая ценность триптазы в диагностике анафилаксии составила 93%, негативная – 54%. Уровень триптазы также может быть определен в период до 72 ч после летального исхода, если есть подозрение на анафилаксию.

Таким образом, диагностика ЛА, особенно у детей, остается трудной задачей для врача-аллерголога. Несмотря на имеющиеся в арсенале врача современные методы диагностики, их специфичность и чувствительность остаются невысокой.

Список литературы находится в редакции.