

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Профессор Э.Н. СОЛОШЕНКО

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков

Представлены результаты апробации двух биофизических способов этиологической экспресс-диагностики лекарственной болезни, основанных на оценке разницы уровней поглощения ультразвука эритроцитами и их седиментации в контрольных и опытных образцах. Приведены противопоказания к постановке кожных проб, указаны трудности этиологической диагностики лекарственной болезни с помощью специфических иммунологических тестов.

Основой диагностики лекарственной болезни принято считать клинические критерии, из которых наиболее важными являются следующие [1]:

1. Связь клинических проявлений с приемом лекарственного препарата.
2. Эффект элиминации аллергена.
3. Повторение симптомов заболевания при повторном употреблении того же лекарственного препарата, причем выраженность аллергической реакции увеличивается, а снижение дозы не предотвращает реакцию.
4. Хорошая переносимость лекарственного средства в прошлом, т. е. наличие латентного периода сенсибилизации.
5. Отягощенный индивидуальный и семейный аллергологический анамнез.
6. Полиморфизм клинических проявлений.
7. Положительные результаты специфических иммунологических тестов.
8. Терапевтический эффект гипосенсибилизирующих средств.

Главными из перечисленных диагностических клинических критериев являются аллергологический анамнез и клиника. Между тем данные анамнеза позволяют только предположить, что у больного имеется сенсибилизация к лекарственным препаратам. Постановка диагноза по клинической картине представляет не меньшие трудности из-за сходства лекарственной болезни с проявлениями почти всех кожных и некоторых инфекционных заболеваний (корь, краснуха, скарлатина, рецидивный сифилис), а также с токсическими, психогенными и псевдоаллергическими реакциями на лекарственные средства.

Указанные трудности диктуют необходимость поэтапной диагностики лекарственной болезни с обязательным включением постановки этиологического диагноза:

1. Анализ аллергологического анамнеза.
2. Общее клинико-лабораторное обследование.
3. Общее иммунологическое обследование.
4. Специфическое иммунологическое обследование с целью выявления этиологического фактора аллергического процесса.
5. Дифференциальная диагностика истинно- и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты.
6. Дифференциальная диагностика лекарственной болезни с токсическими реакциями.

7. Дифференциальная диагностика лекарственной болезни и некоторых инфекционных заболеваний (корь, скарлатина, краснуха, ветряная оспа, вторичный ранний свежий и рецидивный сифилис).

8. Дифференциальная диагностика лекарственной болезни и истинных дерматозов.

9. Дифференциальная диагностика лекарственной болезни и психогенных реакций (психобобий).

О токсическом побочном действии лекарств свидетельствуют передозировка лекарств, их кумуляция в связи с нарушением элиминации, обусловленной недостаточностью печени и почек, наличие ферментопатий, при которых отмечается замедление метаболизма терапевтических доз лекарств. Психобобию выявляет положительная внутрикожная проба с физиологическим раствором. Дифференциальная диагностика лекарственной болезни и псевдоаллергических реакций основывается преимущественно на субъективных критериях, поскольку среди объективных критериев главными являются положительные результаты специфических иммунологических методов [2]. Критерии дифференциальной диагностики представлены в приводимой таблице.

В связи с полипрагмазией как следствием нередко назначаемой комплексной терапии почти всех соматических и кожных заболеваний, ключевым в постановке диагноза лекарственной болезни служит выявление аллергена, ответственного за ее развитие, т.е. постановка этиологического диагноза. Этиологическая диагностика лекарственной болезни с помощью кожных проб вызывает много дискуссий из-за их опасности для жизни больных, поэтому для постановки кожных проб существует много противопоказаний и ограничений. К тому же эти пробы малоинформативны из-за частых ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Противопоказаниями для постановки кожных проб являются [3–5]:

1. Острый период любого аллергического заболевания.
2. Указание в анамнезе на анафилактический шок, синдромы Лайелла, Стивенса—Джонсона.
3. Острые инфекционные заболевания.
4. Обострение сопутствующих хронических заболеваний.
5. Декомпенсированные состояния при болезнях сердца, печени, почек.

Дифференциально-диагностические критерии истинных и псевдоаллергических реакций на лекарственные средства

Признак	Истинная аллергия	Псевдоаллергия
	<i>Субъективные критерии</i>	
Отягощенная аллергическая наследственность	Выявляется у многих больных	Выявляется редко
Аллергические заболевания в настоящем и прошлом	То же	То же
Причина реакций	Взаимодействие антигена с антителом	Либерация медиаторов, активация комплемента
Наличие периода сенсибилизации	Установлено	Не установлено
Доза препарата, вызвавшая реакцию	Не имеет значения	Как правило, значительная
Тип реакции	Любой из четырех типов	Преимущественно первый тип
Возможность повторных реакций	Установлена	Не установлена
Продолжительность реакций	Зависит от типа реакции	Кратковременны
	<i>Объективные критерии</i>	
Специфические иммунологические или биофизические тесты	Выявляют лекарственный аллерген, виновный в развитии аллергии	Не выявляют аллергена
Пептиды средних молекул	Высокий уровень подфракций А1 и А3	Низкий уровень фракций С и D1
Соматотип пациентов	Астеники	Нормостеники
Тип темперамента	Меланхолики	Холерики
Знак Зодиака	Водяные знаки Зодиака (Рак, Скорпион, Рыбы)	Огненные знаки Зодиака (Овен, Лев, Стрелец)

6. Заболевания крови, онкологические, системные и аутоиммунные заболевания.

7. Судорожный синдром, нервные и психические болезни.

8. Туберкулез и вираж туберкулиновых проб.

9. Тиреотоксикоз.

10. Тяжелая форма сахарного диабета.

11. Беременность, кормление грудью, первые 2–3 дня менструального цикла.

12. Возраст до трех лет.

13. Период лечения антигистаминными препаратами, мембраностабилизаторами, гормонами, бронхоспазмолитиками.

К факторам, ограничивающим применение кожных проб, относятся:

1. Невозможность с помощью кожных проб заранее прогнозировать развитие побочных эффектов, не опосредованных иммуноглобулинами Е.

2. Непригодность для постановки кожных проб нерастворимых препаратов.

3. Длительность выполнения кожных проб при поэтапной постановке, особенно если учесть, что пробу в любой модификации можно ставить только с одним лекарственным препаратом в день.

4. Ограничение диагностической ценности кожных проб коротким промежутком времени.

Причины ложноположительных результатов кожных проб с лекарственными препаратами:

1. Повышенная чувствительность капилляров

кожи к механическому раздражению.

2. Неспецифическое раздражающее действие аллергенов вследствие неправильного их приготовления (аллерген должен быть изотоническим и иметь нейтральную реакцию).

3. Трудность дозирования вводимого аллергена.

4. Чувствительность к консервантам (фенол, глицерин, мертиолят).

5. Метааллергические реакции или реакции положительные в определенный сезон года с аллергенами, на которые больные в другое время года не реагируют.

6. Наличие для некоторых аллергенов общих аллергенных группировок.

7. Использование для разведения лекарственных препаратов нестандартизируемых растворов.

Причины ложноотрицательных результатов кожных проб с лекарственными препаратами:

1. Отсутствие необходимого лекарственного аллергена.

2. Потеря препаратом аллергенных свойств вследствие его длительного и неправильного хранения или в процессе разведения, поскольку до сих пор нет стандартизованных лекарственных аллергенов.

3. Отсутствие или снижение чувствительности кожи больного, вызванное:

а) отсутствием кожно-сенсибилизирующих антител;

б) ранним этапом развития повышенной чувствительности;

в) истощением запаса антител в период или после обострения заболевания;

г) снижением реактивности кожи, связанным с нарушением кровоснабжения, отеком, дегидратацией, влиянием ультрафиолетовой радиации, преклонным возрастом;

д) приемом больным непосредственно перед тестированием антигистаминных препаратов.

4. Невозможность воссоздать на коже реакцию, адекватную той, которая происходит в организме больного из-за того, что:

а) большинство лекарственных препаратов являются гаптенами — неполноценными аллергенами, которые приобретают полноценность только тогда, когда связываются с альбуминами сыворотки крови;

б) все лекарственные препараты в организме претерпевают ряд метаболических превращений, причем сенсibilизация развивается, как правило, не на сам лекарственный препарат, а на его метаболиты.

Между тем кожные пробы, несмотря на их опасность для жизни больных, малую информативность из-за частых ложноположительных и ложноотрицательных результатов, наличия многих противопоказаний и факторов, ограничивающих их применение, продолжают широко использоваться в практическом здравоохранении, получив для этого нормативную базу (приказ МЗ 127 от 02.04.2002 «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань»).

В связи с недостатками кожных проб ведущая роль в этиологической диагностике лекарственной болезни отводится результатам специфических иммунологических тестов, выполнение которых представляет трудоемкий и продолжительный процесс, требующий нередко дефицитных реактивов, дорогостоящих тест-систем и оборудования, наличия вивария (например, непрямой тест Шелли), радиоиммунологической лаборатории [6; 7]. Поэтому на современном этапе, который называют веком аллергии, чрезвычайно актуален поиск доступных биофизических экспресс-методов выявления сенсibilизации к лекарственным аллергенам.

Нами в основу разработки новых биофизических методов экспресс-диагностики лекарственной болезни были положены оценка уровня поглощения ультразвука эритроцитами и автоматизированный метод оценки СОЭ, предварительно нагруженных медикаментозным аллергеном, поскольку в последние годы появились данные о том, что в механизмах развития аллергии принимают участие, наряду с элементами белой крови, эритроциты и имеется возможность с помощью ультразвука фиксировать структурные изменения в них, как и их взаимодействие.

Для контроля использовали традиционные специфические иммунологические тесты — реакцию агломерации лейкоцитов (РАЛ) по В.Е. Тугановой с соавт. [8], выявление аллергенспецифических Ig E антител к медикаментам в сыворотке крови иммуноферментным методом (наборы фирмы «Dexall Biomedical Labs»), метод кислотных эритрограмм, а также оценку СОЭ, нагруженных медикаментозным аллергеном, по Панченкову.

Под наблюдением находилось 196 больных лекарственной болезнью в возрасте от 14 до 69 лет, из

которых у 99 были острые клинические проявления и у 97 — латентные ее формы. Ультразвуковым методом обследовано 144 больных, 59 — с клиническими проявлениями и 85 — с лекарственной болезнью в анамнезе. С помощью автоматизированного метода седиментации эритроцитов обследовано 52 пациента, из которых у 40 имелись клинические проявления и у 12 — лекарственная болезнь в анамнезе. Контрольную группу составляли 16 практически здоровых лиц.

Измерение уровня поглощения ультразвука в эритроцитах больных в присутствии лекарственных аллергенов, которые подбирались индивидуально по данным аллергологического анамнеза, проводили с помощью разработанного нами совместно с Харьковским приборостроительным заводом им. Т. Г. Шевченко ультразвукового комплекса, в который входит серийно выпускаемый ультразвуковой эхоофтальмоскоп (ЭОС-22) и приставка вместе с восьмьюмичеистой кюветой из оргстекла с плоским полированным дном [9].

Сущность разработанного экспресс-способа этиологической диагностики лекарственной болезни заключалась в следующем. В известном способе выявления аллергена, включающем исследование крови, изучали уровень поглощения ультразвука эритроцитами, для чего перед центрифугированием цитратной крови в одну из проб, взятых у обследуемого больного, вводили физиологический раствор (контрольная проба), а в другую — лекарственный аллерген в концентрации 250 мкг/мл (опытная проба). После этого содержимое проб инкубировали при 37°C в течение 10 мин, определяли величину поглощения ультразвука эритроцитами, причем лекарственный аллерген расценивали как специфический при разнице уровней поглощения ультразвука в контрольной и опытной пробах, равной 1 усл. ед. и более (пат. 28518 А, Бюл. 5, 2000).

Результаты исследования ультразвуковым методом показали, что сенсibilизация к лекарственным аллергенам выявляется у 91,5% больных с клиническими проявлениями лекарственной болезни и у 80,0% пациентов с ее латентными формами, всего у 84,7% больных, в то время как с помощью РАЛ — соответственно у 73,0; 62,3 и 66,1%. Полученные данные иллюстрируются рис. 1. Корреляция результатов ультразвукового метода с данными анамнеза и РАЛ представлена на рис. 2.

Совпадение положительных результатов ультразвукового теста и РАЛ имело место у 45,7% больных с острой и у 46,0% — с латентной формой лекарственной болезни, всего у 45,8% обследованных. Определение в сыворотке крови аллергенспецифических Ig E антител к трем медикаментам (пенициллин, новокаин и лидокаин) показало низкую чувствительность иммуноферментного метода.

Для выявления специфического аллергена с помощью метода седиментации эритроцитов был разработан и изготовлен совместно с Харьковским техническим университетом радиоэлектроникой автоматизированный комплекс, состоящий из ПЭВМ и аппаратного блока (центрифуга, ротор, электропривод, регулятор скорости электродвигателя, фотоприемники, центрифуга) [10].

Анализ результатов исследований с использованием этого метода показал, что специфический аллерген, который может быть ответственным за развитие аллергического состояния, выявляется

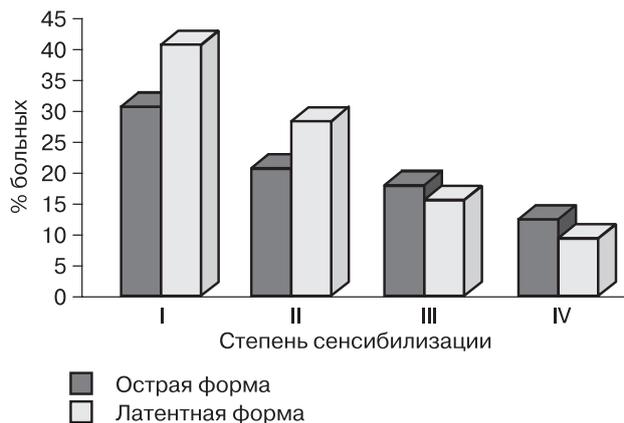


Рис. 1. Результаты ультразвукового исследования у больных лекарственной болезнью в зависимости от степени выраженности их сенсibilизации

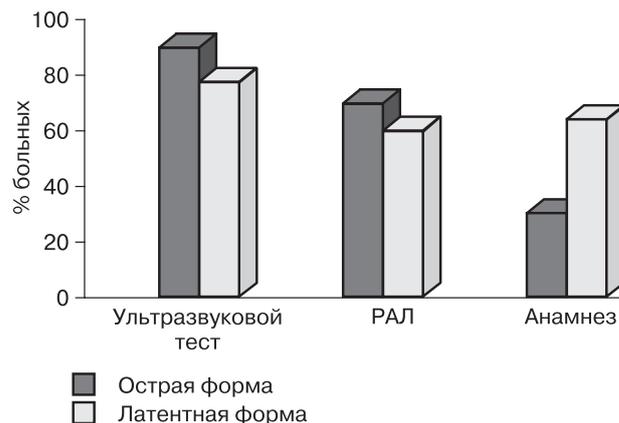


Рис. 2. Корреляция результатов ультразвукового теста с данными анамнеза и результатами РАЛ

у 90,3% обследованных, в то время как по данным РАЛ — у 80,0%, по методу Панченкова в его традиционной постановке — у 75,0%, при использовании метода кислотных эритрограмм — у 61,5%. При этом для выявления специфического аллергена с помощью РАЛ и иммуноферментного метода требуется 5–6 ч, методом Панченкова в его традиционной постановке и методом кислотных эритрограмм — около 3 ч, в то время как с помощью предлагаемых биофизических экспресс-методов — 20–30 мин.

Полученные результаты подтверждают специфичность и высокую чувствительность разработанных биофизических методов, с помощью которых можно выявлять сенсibilизацию к медикаментам у больных

и с клиническими проявлениями, и с латентными формами лекарственной болезни. При этом биофизические методы не только более информативны по сравнению с известными иммунологическими методами, но и требуют значительно меньших затрат времени.

Таким образом, внедрение биофизических экспресс-методов в практическое здравоохранение позволяет улучшить качество диагностики лекарственной болезни и ускорить процесс постановки ее этиологического диагноза, а следовательно, повысить эффективность лечения, что, учитывая большую распространенность лекарственной болезни и ее продолжающийся ежегодный рост, может дать существенный социальный и экономический эффект.

Литература

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие.— Одесса: Астро Принт, 1999.— 604 с.
2. Пыцкий В.И. Псевдоаллергия // Терап. арх.— 1991.— Т. 63, 3.— С. 133–137.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана: Пер. с англ.— М: Практика, 2000.— 806 с.
4. Новиков Д.К. Клиническая аллергология: Справ. пособие.— Минск: Выш. школа, 1991.— 511 с.
5. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина.— М.: ГЭОТАР-медицина, 2000.— 768 с.
6. Солошенко Э.Н. Лекарственная болезнь: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика // Харьк. мед. журн.— 1996.— 1-2.— С. 42–46.
7. Специфическая диагностика лекарственной аллергии: Метод. рек.— Минск, 1982.— 40 с.
8. Туганова В.Е., Мац А.И., Юсипова И.Л. Феномен агломерации лейкоцитов при диагностике лекарственной аллергии у больных туберкулезом легких // Клин. мед.— 1965.— Т. 53, 4.— С. 111–114.
9. Новые технологии в экспресс-диагностике аллергических осложнений фармакотерапии / Э.Н. Солошенко, А.Е. Дунаева, Т.П. Ярмак, З.М. Шевченко // Межд. мед. журн.— 2001.— 2.— С. 100–103.
10. Виявлення специфічного алергену з використанням нового джерела інформації / Е.М. Солошенко, Ю.Г. Даник, В.Д. Остроухов, О.М. Дацок // Дерматологія та венерологія.— 2001.— 3 (13).— С. 16–18.

Поступила 03.11.2003

BIOPHYSICAL METHODS IN ETIOLOGICAL EXPRESS-DIAGNOSIS OF DRUG DISEASE

E.N. Soloshenko

Summary

The results of testing of two biophysical methods of etiological express diagnosis of drug disease based on evaluation of the difference in the level of ultrasound absorption by erythrocytes and their sedimentation in control and experimental samples are presented. Contraindications to skin tests are cited, difficulties of etiological diagnosis of drug disease with the use of specific immunological tests are described.