

ISSN 2587-6821 (print)
ISSN 2686-9918 (online)



МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

Russian Medical Review

MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Аллергология/Иммунология

MAIN TOPIC
ALLERGOLOGY/IMMUNOLOGY



2020



4(I)

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47

Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики

Л.А. Лазаренко^{1,2}, Д.В. Шабанов³, Т.П. Сесь⁴, Т.Г. Федоскова³, А.А. Тотолян^{1,4}¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Большинство пациентов, обращающихся к аллергологу по поводу лекарственной аллергии, указывают на местные анестетики в качестве основной причины. Местные анестетики способны вызывать различные реакции: аллергические, псевдоаллергические и токсические. В представленной статье анализируются литературные источники и собственный опыт применения различных методов диагностики аллергии на местные анестетики — пробы *in vivo* (кожные, провокационные, в т. ч. в слюне) и *in vitro* (определение специфических IgE и IgG, тест активации базофилов и др.). По нашим данным, положительные кожные тесты выявлены у 5,4%, специфические IgE — у 2,9%, специфические IgG — у 3% пациентов. Привлекательными являются тесты с определением медиаторов аллергии в слюне, поскольку возможны фиксация аллергической реакции *in situ* и объективизация результата высокочувствительными лабораторными методами. Метод лабораторной диагностики должен определяться сроком развития реакции и предполагаемым патогенетическим механизмом. Сочетание различных методов *in vivo* и *in vitro* повышает эффективность диагностических стратегий. Следует заметить, что, несмотря на множество предложенных лабораторных методов, коммерчески доступными являются тесты для определения специфических IgE и IgG и тест активации базофилов.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность, местные анестетики, диагностика, пробы *in vivo*, пробы *in vitro*, специфический IgE, специфический IgG, тест активации базофилов, кожные пробы, провокационные пробы.

Для цитирования: Лазаренко Л.А., Шабанов Д.В., Т.П. Сесь и др. Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47.

Drug allergy to local anesthetics: a variety of diagnostic strategies

L.L. Lazarenko^{1,2}, D.V. Shabanov³, T.P. Ses⁴, T.G. Fedoskova³, A.A. Totolyan^{1,4}¹Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation³NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation⁴I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Most patients referring to allergists for drug allergy report that local anesthetics are the main causative agents. Local anesthetics can provide a myriad of adverse reactions, i.e., allergic, pseudo-allergic, and toxic. In many patients, toxic effects of preservatives or adrenaline account for local anesthetic intolerance. This paper reviews published data and authors' experience with various local anesthetic allergy tests, both *in vivo* (skin tests, provocation tests, saliva allergy tests) and *in vitro* (allergen-specific IgE and IgG measurement, basophil activation test etc.). Positive skin tests were revealed in 5.4%, specific IgE in 2.9%, and specific IgG in 3%. Measurement of allergy mediators in saliva is a promising tool since *in situ* fixation of allergic reaction and objectification of the results by highly-sensitive laboratory tests are provided. The choice of laboratory test depends on reaction development term and expected pathogenic mechanism. However, none of the laboratory tests is absolutely reliable in terms of verifying allergy to local anesthetics. A combination of various *in vivo* and *in vitro* tests improves the efficacy of diagnostic strategies. Despite numerous laboratory tests, allergen-specific IgE and IgG tests and basophil activation test are currently commercially available only.

Keywords: drug allergy, drug hypersensitivity, local anesthetics, diagnostics, *in vivo* tests, *in vitro* tests, specific IgE, specific IgG, basophil activation test, skin tests, provocation tests.

For citation: Lazarenko L.L., Shabanov D.V., T.P. Ses' et al. Drug allergy to local anesthetics: a variety of diagnostic strategies. Russian Medical Review. 2020;4(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная аллергия представляет собой необычайную сложность для врачей любой специальности, что обусловлено как самой структурой лекарственных аллергенов, так и разнообразием вариантов иммунного ответа на лекарства.

Как известно, побочные действия на лекарства можно подразделить на 2 типа. Реакции типа А обычно предсказуемы и напоминают фармакологическое действие лекарства, реакции типа Б непредсказуемы и включают как идиосинкразию, обусловленную индивидуальной предрасположенностью организма (некие дефекты ферментной системы),

так и реакции гиперчувствительности, т. е. аллергию. Когда подозреваются аллергические реакции на лекарства, термин «реакции лекарственной гиперчувствительности» (РЛГ) является предпочтительным [1]. Таким образом, лекарственная аллергия представляет собой РЛГ, в основе которых лежит иммунный механизм.

Аллергические реакции составляют 6–10% в структуре всех побочных действий лекарственных средств. По данным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, лекарственная аллергия составляет 5% среди амбулаторных больных, при этом у 43% из них — реакция на местные анестетики (МА) [2].

Существующие представления о высокой аллергенности МА зачастую связаны с тем, что РЛГ отождествляют с другими многообразными побочными действиями МА: ваго-вагальными синкопе, психомоторными реакциями, токсическим действием на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, которые могут быть связаны со случайным попаданием МА в кровеносный сосуд и прямым влиянием последних на натриевые каналы нервных волокон и кардиомиоцитов. МА могут угнетать различные рецепторы, усиливая выброс глутамата, и подавлять деятельность внутриклеточных сигнальных путей [3].

Токсичность МА может быть обусловлена различными консервантами: парабенами (эфир парагидроксibenзойной кислоты), солями ЭДТА и сульфитами [4].

Некоторые лекарственные препараты (мочегонные, сульфаниламиды, пероральные противодиабетические) являются производными парааминобензойной кислоты, поэтому использование МА, содержащих парабены, противопоказано ввиду возможной перекрестной аллергии. Для увеличения длительности анестезии во многие МА входит адреналин, обратной стороной медали чего являются тахикардия, общая слабость, головокружение, учащенное дыхание, артериальная гипертензия, связанные с токсичностью адреналина [5].

Классификация МА основана на длительности их действия и фармакологических свойствах [6]. По химическим свойствам МА классифицируются на: аминоэфиры (новокаин, прокаин, тетракаин), амидами (лидокаин, мепивакаин, прилокаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин). Доказано, что МА эфирной группы более аллергенны, чем амидной, в связи со способностью образовывать метаболит типа парааминобензойной кислоты. В случае возникшей реакции на МА необходимо ответить на три вопроса: 1) является ли эта реакция аллергической; 2) каков механизм аллергической реакции; 3) какой препарат является клинически значимым?

Тщательно собирают аллергологический (наследственная отягощенность, наличие атопических заболеваний в прошлом и настоящем, спектр сенсibilизации) и фармакологический анамнез, уточняя: на какой препарат развилась реакция; какие препараты принимались перед непосредственным развитием реакции; через какой промежуток времени после введения МА развилась реакция; каков путь введения препарата; в какой дозе применялся препарат; каковы клинические проявления реакции; чем купировалась реакция; были ли ранее реакции на лекарства; принимал ли пациент после развития реакции препараты из этой группы или перекрестно реагирующие; какие препараты применяет и переносит хорошо. Усугублять течение реакции может сопутствующая патология и физиологическое состояние (беременность, детский и старческий возраст). Физикальное обследование проводят по общепринятым правилам [7].

Аллергия на МА может протекать как с преимущественным поражением отдельных органов, так и с системными проявлениями. Аллергические реакции могут развиваться по любому из типов согласно классификации Джелла и Кумбса, а также классификации лекарственной аллергии, принятой Международным консенсусом по лекарственной аллергии [1]. Для МА характерно развитие аллергических реакций по немедленному, I типу (иммуноглобулин E (IgE) -зависимый: ангиоотек, крапивница, бронхоспазм) и замедленному, IV типу (аллергический контактный дерматит, различные экзантемы) [8].

Существуют два метода алергодиагностики: пробы *in vivo* и *in vitro*.

ТЕСТЫ *IN VIVO*

Для подтверждения аллергических реакций на МА используют кожные тесты (прик-тест, внутрикожный, аппликационный) и дозируемый провокационный тест (осторожное повторное введение подозреваемого препарата). В случае лекарственной аллергии на МА проведение всех тестов *in vivo* возможно по строгим показаниям. Кожные тесты рекомендуются проводить через 4–6 нед. после перенесенной реакции, в период ремиссии, после отмены лекарственных препаратов. Информативность кожного тестирования зависит от многих причин (может развиваться реакция не на сам препарат, а на его метаболит; следует принимать во внимание как дермографизм, так и ареактивность кожи). Эти тесты просты в исполнении, наиболее экономичны по затратам, но опасны ввиду возможного развития анафилактических реакций [9]. В настоящее время нет доступных сертифицированных реагентов для кожных проб при аллергии на МА. Обычно на практике для проведения кожных тестов используются стандартные концентрации МА, которые готовятся непосредственно перед тестированием [10]. В нашей работе при обследовании 147 пациентов, имеющих анамнестические указания на непереносимость МА, положительные кожные пробы (прик-тесты) выявлены у 8 пациентов (5,4%): у 5 — на артикаин + эпинефрин, у 2 — на лидокаин, у 1 — на мепивакаин. При постановке кожных тестов отмечено развитие симптомов крапивницы и бронхоспазма средней степени тяжести у 1 пациента на введение комбинированного препарата, содержащего артикаин + эпинефрин.

Для диагностики аллергии на МА также используют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo*, предложенный академиком А.Д. Адо [11]. Достоинство метода заключается в исследовании аллергической реакции *in situ*. Впоследствии мы применили этот принцип при разработке микропровокационных тестов с МА с определением в слюне триптазы, эозинофильного катионного белка и миелопероксидазы [12]. Исследовали указанные медиаторы в слюне до и после провокации стандартными методами с применением иммунохемилюминесцентного и иммуноферментного анализа (ИФА). Это позволило дифференцировать различные варианты иммунного ответа на МА малонивазивным способом. В целом все пробы *in vivo* опасны и могут применяться в неизбежных случаях [13].

Клинический анализ крови. Диагностически значимым является повышение эозинофилов крови свыше 5%. Однако в случае непереносимости МА эозинофилия встречается крайне редко, и чаще это сочетается с сопутствующей атопической конституцией и аллергией на неинфекционные аллергены (ингаляционные, пищевые). Некоторые врачи

пытаются соотнести повышение количества лейкоцитов периферической крови с аллергическими реакциями на лекарственное средство, но подобное повышение может быть вызвано другими причинами [14].

ТЕСТЫ *IN VITRO*

Выбор теста зависит от предполагаемого механизма и времени с момента развития аллергической реакции [15]. Лабораторная диагностика лекарственной аллергии включает в себя диагностические и прогностические методы. Позиционный документ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии рассматривает наиболее приемлемые диагностические тесты при аллергических реакциях на лекарства [16]. Среди диагностических тестов *in vitro* при аллергических реакциях немедленного типа в острую фазу предпочтение отдается определению триптазы и гистамина, при реакциях в отдаленном периоде — различным методам определения специфического IgE и тесту активации базофилов (basophil activation test — BAT), выполненному методом проточной цитометрии. Для подтверждения РЛГ замедленного типа рекомендуют следующие лабораторные методы: тест трансформации лимфоцитов; определение интерлейкинов ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-4 или гистамина методами ИФА, ELISpot (Enzyme-Linked ImmunoSpot), мультиплексного анализа, комбинацией определения цитокинов и маркеров цитотоксичности. К прогностическим методам относят определение HLA-маркеров.

Определение триптазы тучных клеток подтверждает их дегрануляцию. Уровень триптазы может повышаться в течение 24 ч после развития острой аллергической реакции (чаще всего в течение 30–120 мин). Тест высокочувствительный, но неспецифический [17].

Тест высвобождения гистамина выявляет высвобождение гистамина в ответ на стимуляцию аллергеном. Однако уровень гистамина быстро (в течение получаса) снизится после развития аллергической реакции, поэтому этот тест используется только в исследовательских целях.

Определение метилгистамина в моче. N-метилгистамин является стабильным метаболитом гистамина и определяется в моче. Он является индикатором дегрануляции тучных клеток при острой аллергической реакции. Для интерпретации результатов важно провести оценку функции почек. Однако разрешение на клиническое использование данного теста недавно было отозвано [18].

Определение анафилатоксинов (C3a, C4a, C5a) проводят при подозрении на острые аллергические реакции, они служат маркерами активации системы комплемента. Их исследование имеет особую ценность в ситуациях, когда воспалительный процесс протекает без участия IgE-антител. Однако данный метод редко используется в рутинной практике.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА IgE-ЗАВИСИМЫХ СОСТОЯНИЙ

Определение специфических IgE in vitro является одним из самых распространенных методов диагностики аллергических реакций немедленного типа [19]. Для количественного определения аллерген-специфических антител используют разнообразные методы, в основе которых лежит следующее условие: аллерген, ковалентно связанный с твердыми частицами, инкубируют с сывороткой больного, предположительно содержащей специфические IgE против исследуемого аллергена. Находящиеся в сыворотке антитела связываются с аллергеном, фиксируясь на частицах твердой

фазы. Добавление вторых анти-IgE, меченных различными метками (радиоиммунной, ферментной, флуоресцентной), позволяет количественно оценить содержание аллерген-специфических антител. К достоинствам метода относится использование сыворотки, которую можно замораживать и легко транспортировать. Ограничением является временной интервал. Этот метод может использоваться через 4–8 недели после перенесенной реакции у пациентов с высоким риском анафилаксии [20], интенсивность реакций снижается в течение года. Метод может давать ложноположительные результаты при высоком уровне общего IgE, но преимуществом является факт выявления сенсibilизации при положительном анамнезе и отрицательных кожных тестах. Доказана высокая чувствительность этого метода для бета-лактамовых антибиотиков (38–80%) и нейромускулярных релаксантов (61–92%) [15].

Авторами проводилось исследование специфических IgE к МА методом ИФА с применением тест-систем Doctor FOOKE. Обследовано 280 пациентов с подозрением на аллергию на МА (сомнительные анамнез и результаты кожных тестов). Положительные тесты выявлены на: ультракаин — 4,2%, бензокаин — 3,8%, тетракаин — 2,9%, артикаин — 2,4%, мепивакаин — 1,9%, бупивакаин — 1,7%, прилокаин — 1,3%, лидокаин — 4,2% случаев [21, 22].

Авторами применялся вариант Capture-ИФА у 147 пациентов с использованием реагентов фирмы «Алкор Био». В результате выявлены положительные тесты на: ультракаин — 3,9%, мепивакаин — 2,1%, лидокаин — 3,8% случаев. Тесты выявили значимую корреляцию с клинической картиной ($r > 0,5$). Учитывая возможность развития аллергических реакций на эpineфрин, было проведено исследование специфических IgE на лидокаин, мепивакаин, ультракаин с одновременным определением антител к эpineфрину реагентами фирмы «Алкор Био». В 11,8% случаев выявлены положительные тесты на эpineфрин. Среди обследованных у 17 человек (11,6%) были отмечены отрицательные антитела к МА, у 2 выявлен положительный тест на эpineфрин. При этом у этих двух пациентов в анамнезе имелись указания на развитие ангиоотека и респираторных симптомов (в т. ч. удушье) при применении комбинированного препарата артикаин + эpineфрин. Таким образом, сделан вывод о том, что истинные IgE-реакции на МА развиваются достаточно редко, но поскольку эти реакции могут носить жизнеугрожающий характер, то исследования, в т. ч. *in vitro*, по установлению причинного этиофактора целесообразно проводить.

Следует отметить проводимую работу фирмы «Алкор Био» в направлении разработки АллергоФлоу — первого отечественного теста для определения уровня активации базофилов методом проточной цитометрии. Поскольку данный метод может быть чрезвычайно полезен при диагностике гиперчувствительности немедленного типа, сложных случаев IgE-зависимой лекарственной аллергии и определении латентной сенсibilизации, фирмой активно ведется работа по расширению ассортимента аллергенов, в т. ч. аллергенов на различные МА, для совместного использования с тест-системой АллергоФлоу.

Исследование IgG не относится к собственно диагностическим тестам и проводится, как правило, в комплексе с определением IgE. По данным литературы, роль IgG к аллергенам до конца не ясна. Полагают, что имеется по крайней мере два функционально различающихся вида IgG4-антител, к одному из которых относятся блокирующиеся антитела, а к другому — анафилактические. Существуют

исследования, в которых не доказана связь между наличием в сыворотке крови специфических IgG и IgG4 к аллергену и клиническими проявлениями атопии. Однако известно, что IgG характеризуют частоту контактов с аллергеном.

Авторами исследованы IgG к МА. В результате у пациентов с непереносимостью МА выявлены IgG на: артикаин — 2,4%, мепивакаин — 1,84%, прилокаин — 1%, лидокаин — 4% случаев. Полученный опыт [23, 24] позволяет авторам заключить, что определение IgG при аллергии на МА является вспомогательным инструментом диагностики и должно интерпретироваться совместно с определением IgE. Когда результаты определения IgG совпадают с результатами определения IgE, то с высокой долей вероятности мы полагаем, что это аллергическая реакция. По большей части положительные результаты коррелируют с предшествующими контактами с лекарственным аллергеном [25].

ТЕСТ АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ (ВАТ)

В последние десятилетия ВАТ является классическим методом диагностики аллергии. Базофилы и мастоциты играют центральную роль в аллергических реакциях немедленного типа. D.G. Ebo [18] указывает на возрастающий интерес исследователей к ВАТ, при котором активация указанных клеток измеряется методом проточной цитометрии. В настоящее время наиболее часто используются такие маркеры активации базофилов, как CD63 и CD203c. Flow-CAST и CAST-ELISA — это коммерческие анализы, основанные на активации базофилов. CAST-ELISA определяет выделение сульфидилеякотриенов, активированных базофилами, методом ИФА. Анализ выполняется крайне медленно и занимает много рабочего времени, его применение нецелесообразно в условиях загруженности лабораторной службы.

Flow-CAST использует проточную цитометрию для идентификации базофилов, меченных анти-IgE-флуоресцеин-изотиоцианатом и анти-CD63-PE — маркерами активации и дегрануляции. Модификация Flow-CAST с использованием анти-CD203c вместо анти-CD63 улучшает характеристики исследования [25].

Сообщается, что чувствительность и специфичность ВАТ при аллергии на миорелаксанты варьирует от 36% до 92% и от 93% до 100% соответственно [26], а при аллергии к бета-лактамам антибиотикам чувствительность колеблется от 33% до 67%, а специфичность — от 79% до 100% [27]. Можно считать метод ВАТ весьма перспективным для оценки как аллергических реакций немедленного типа, так и неаллергической гиперчувствительности [28]. Имеется ограниченный опыт использования метода ВАТ при лекарственной аллергии на МА. Так, Н.В. Бычковой исследованы реакции 189 человек (средний возраст 37 лет) на МА группы артикаина, лидокаина, мепивакаина (разведение 1:30). Реже всего сенсibilизация выявлена у пациентов на препараты группы лидокаина (8%) и мепивакаина (3%). Среди препаратов группы артикаина частота положительных реакций у пациентов варьировала от 41% до 18% в зависимости от состава препарата. Автор заключает, что использование лидокаина, мепивакаина и артикаина, в которых нет консервантов, является предпочтительным для пациентов [29].

Тесты для диагностики аллергических реакций замедленного типа на местные анестетики

Для диагностики аллергических реакций замедленного типа на МА рекомендуются тесты: трансформации

лимфоцитов (ТТЛ); торможения миграции макрофагов; идентификации клеточных мембран; цитотоксичности лимфоцитов; микросомальной продукции антител [15].

ТТЛ основан на анализе пролиферации Т-лимфоцитов в присутствии причинно-значимого лекарственного аллергена. В зависимости от препарата чувствительность этого теста составляет 60–70%, специфичность — 85–93% [30].

Клиническая картина также определяет чувствительность теста: при легких и среднетяжелых формах аллергических проявлений чувствительность выше (58–89%) [31], чем при тяжелых буллезных дерматитах (25–75%) [32]. К недостаткам можно отнести длительность проведения теста (5–7 дней), необходимость дорогостоящего оборудования и хорошо обученного персонала, опасность радиоактивного заражения. В настоящее время радиоактивные метки чаще заменяют флуорохромами. Однако имеются лишь единичные указания на использование метода ТТЛ для диагностики аллергии на МА [33]. Все чаще как альтернатива ТТЛ применяются другие, менее трудоемкие и менее опасные методы определения маркеров активации Т-клеток, хотя ТТЛ до сих пор является «золотым стандартом».

ИЗМЕРЕНИЕ АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ И ЦИТОКИНОВ

После антигенной стимуляции на Т-клетках экспрессируются активационные маркеры, такие как CD25, CD69, CD40L, CD71, HLA-Dr, которые можно измерять методами проточной цитометрии или иммунофлуоресценции с использованием специфических моноклональных антител. Имеются немногочисленные работы, в которых упоминается их использование при аллергии на лекарства [34, 35].

Так как замедленные реакции на лекарства характеризуются появлением сенсibilизированных Т-лимфоцитов, для определения иммунного ответа могут применяться и другие методы:

- ♦ измерение уровня лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR7, CCR10) — проводится методом проточной цитометрии и иммуногистохимии. Рядом авторов показана их роль в Т-клеточном воспалении кожи [36];
- ♦ определение цитокинов ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13, интерферона-гамма методами проточной цитометрии и методом ИФА. Авторы показали высокую диагностическую значимость этих методов (75% и 79% соответственно) [37, 38]. Цитокины можно определять и в супернатантах методом ELISpot, который напоминает ИФА;
- ♦ определение цитотоксичности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Определяют цитотоксичные протеазы (гранзим В и гранулизин). Используют методы иммуногистохимии и ELISpot. Доказана низкая чувствительность у пациентов с DRESS-синдромом, но более высокая чувствительность — с синдромом Стивенса — Джонсона и токсикоэпидермальным некролизом [39]. Некоторые авторы предлагают определение кожного лимфоцит-ассоциированного антигена методом цитофлуориметрии [40];
- ♦ определение транскрипционных белков (c-maf, GATA3, T-bet, STATs, p38MARK методами полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии [41].

В настоящее время прогностическими методами можно считать только генетические маркеры, как, например, показано для некоторых этнических групп в отношении определенных препаратов (абакавир, карбамазепин, дапсон и аллопуринол) [42, 43]. Однако генетических корреляций с аллергией на МА пока не выявлено.

Таким образом, большинство описанных методов лабораторной диагностики лекарственной аллергии на МА, за исключением определения специфических IgE и IgG и ВАТ, пока доступны только исследовательским лабораториям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная аллергия представляет собой важную проблему для здравоохранения в связи со смертностью в случае серьезных диагностических ошибок. Однако непереносимость МА встречается гораздо чаще, чем истинная аллергия. Правильный диагноз и определение причинно-значимого лекарства помогут избежать врачебных ошибок, связанных как с риском применения более опасного внутривенного наркоза, так и с неоправданным избеганием необходимого МА.

Кожные и провокационные пробы являются «золотым стандартом» диагностики, но опасны и имеют ряд ограничений. Различные гуморальные и клеточные тесты *in vitro* помогают в оценке немедленных и замедленных реакций на МА, и мы должны их иметь в виду.

Однако ни один из лабораторных тестов не обладает абсолютной достоверностью. Как правило, эти тесты имеют достаточную специфичность, но их чувствительность варьирует. Тесты *in vitro* не могут быть абсолютной заменой тестов *in vivo*, однако они могут использоваться как дополнительные методы, чтобы повысить чувствительность диагностических процедур. Преимуществами лабораторной диагностики лекарственной аллергии на МА являются безопасность для больного и относительно высокая информативность, которую можно повысить комбинацией различных методов.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке ГК «Алкор Био» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

Acknowledgement

The publication is supported by GC «Alkor Bio» according to the internal policy and existing legislation.

Литература/References

- Demoly P, Adkinson N.F., Brockow K. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;(69):420–437. DOI: 10.1111/all.12350.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Национальное руководство: Аллергология и иммунология. М.; 2009. [Khaitov R.M., Ilyina N.I. National guideline: Allergology and immunology. M.; 2009 (in Russ.).]
- Lirk P., Hollmann M.W., Strichartz G. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesth Analg*. 2018;126(4):1381–1392. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002665.
- Kirksey M.A., Haskins S.C., Cheng J., Liu S.S. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137312. DOI: 10.1371/journal.pone.0137312.
- El-Boghdady K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*. 2018;11:35. DOI: 10.2147/LRA.S154512.
- Shah J., Votta-Velis E.G., Borgeat A. New local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32(2):179–185. DOI: 10.1016/j.bpa.2018.06.010.
- Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (часть 2). Российский аллергологический журнал. 2013;(6):25–40. [Ilyina N.I., Latysheva T.V., Myasnikova T.N. et al. Drug allergy. Guidelines for doctors (part 2). *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013;(6):25–40 (in Russ.).]
- Pichler W.J., Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, pi, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3–4):166–179. DOI: 10.1159/000453265.
- Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2018;126(1):28–32. [Myasnikova T.N., Romanova T.S., Khludova L.G., Latysheva T.V. Diagnosis of drug allergy: a modern view of the problem. *RMJ*. 2018;126(1):28–32 (in Russ.).]
- Brockow K., Garvey L.H., Aberer U. et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–712. DOI: 10.1111/all.12142.

- Адо А.Д., Прошина Ю.А., Лусс Л.В., Бондарева Г.П. и др. Тест торможения естественной миграции лейкоцитов *in vivo* для специфической диагностики лекарственной аллергии. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии. Под ред. Р.М. Хайтова. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2005. [Ado A.D., Proshina Yu.A., Luss L.V., Bondareva G.P. et al. Test of inhibition of natural migration of leukocytes *in vivo* for specific diagnosis of drug allergy. Practical guide to clinical immunology and allergology. Ed. R.M. Khaitov. M.: TORUS PRESS; 2005 (in Russ.).]
- Lazarenko L.L. Buccal provocative test in saliva for determination of hypersensitivity to dental materials. *Allergy*. 2017;72:705.
- Романова Т.В. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2019. [Romanova T.V. Diagnostic features of *in vivo* delayed-type drug allergy. Thesis. M.; 2019 (in Russ.).]
- Torres M.J., Romano A., Celik G. et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. 2017;7(1):7. DOI: 10.1186/s13601-017-0144-0.
- Mayorga C., Ebo D.G., Lang D.M. et al. Controversies in drug allergy: *in vitro* testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):56–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.022.
- Mayorga C., Celik G., Rouzair P. et al. *In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103–1134. DOI: 10.1111/all.12886.
- Berroa F., Lafuente A., Javaloyes G. et al. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of perianaesthetic hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):270–277. DOI: 10.1111/cea.12237.
- Ebo D.G., Leysen J., Mayorga C. et al. The *in vitro* diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011;66(10):1275–1286. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
- Ebo D.G., Faber M., Elst J. et al. *In vitro* diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1176–1184. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.004.
- Fontaine C., Mayorga C., Bousquet P.J. et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate $\beta\beta$ -lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47–52. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x.
- Lazarenko L. Detection of IgE- and IgG-antibodies to local anaesthetics and dental materials. What is the diagnostic value? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67:128.
- Totolyan A., Lazarenko L. Monitoring of IgE — Antibodies in dental allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66:161–162.
- Lazarenko L. Allergy in Dental Practice: Myth or Reality? In: British Society for Allergy and Clinical Immunology Annual Meeting 8–10 July, 2013 Telford International Centre, UK, Telford; 2013.
- Лазаренко Л.Л., Сесь Т.П. Гуморальный иммунный ответ при непереносимости протезных материалов и местных анестетиков. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):100. [Lazarenko L.L., Sess T.P. Humoral immune response with intolerance to prosthetic materials and local anesthetics. *Medical immunology*. 2015;17(5):100 (in Russ.).]
- Sanz M.L., Gamboa P., De Weck A.L. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for *in vitro* diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136(1):58–72. DOI: 10.1159/000082586.
- Sanz M.L., Gamboa P.M., Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):298–304. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832d5311.
- Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):555–566. DOI: 10.1016/j.iac.2009.04.011.
- Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C. et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393–1405. DOI: 10.1111/all.12698.
- Бычкова Н.В. Возможности лаборатории в диагностике лекарственной гиперчувствительности. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(22):181–185. [Bychkova N.V. Laboratory capabilities in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Russian immunological journal*. 2019;13(22):181–185 (in Russ.).]
- Pichler W.J., Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809–820. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.
- Mayorga C., Doña I., Perez-Inestrosa E. et al. The value of *in vitro* tests to diminish drug challenges. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1222. DOI: 10.3390/ijms18061222.
- Roujeau J.-C., Albengres E., Moritz S. et al. Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1985;78(1):22–24. DOI: 10.1159/000233856.
- Orasch C.E., Helbling A., Zanni M.P. et al. T-cell reaction to local anaesthetics: relationship to angioedema and urticaria after subcutaneous application-patch testing and LTT in patients with adverse reaction to local anaesthetics. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1999;29(11):1549–1554. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00693.x.
- Beeler A., Zaccaria L., Kawabata T. et al. CD69 upregulation on T cells as an *in vitro* marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2008;63(2):181–188.
- Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W.J. *In vitro* diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):461–470. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
- Tapia B., Padial A., Sánchez-Sabaté E. et al. Involvement of CCL27-CCR10 interactions in drug-induced cutaneous reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):335–340. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.034.
- Martin M., Wurpts G., Ott H. et al. *In vitro* detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy*. 2010;65(1):32–39. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02143.x.
- Lochmatter P., Beeler A., Kawabata T.T. et al. Drug-specific *in vitro* release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- γ in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2009;64(9):1269–1278. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01985.x.
- Zawodniak A., Lochmatter P., Yerly D. et al. *In vitro* detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy*. 2010;65(3):376–384. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02180.x.

40. Blanca M., Torres M.J., Leyva L. et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy*. 2000;55(11):998–1004. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00628.x.
 41. Cornejo-Garcia J.A., Fernandez T.D., Torres M.J. et al. Differential cytokine and transcription factor expression in patients with allergic reactions to drugs. *Allergy*. 2007;62(12):1429–1438. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01542.x.
 42. Zhang F.-R., Liu H., Irwanto A. et al. HLA-B* 13: 01 and the dapsons hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1620–1628. DOI: 10.1056/NEJMoa1213096.
 43. Hung S.-I., Chung W.-H., Liou L.-B. et al. HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(11):4134–4139. DOI: 10.1073/pnas.0409500102.

Сведения об авторах:

^{1,2}Лазаренко Людмила Леонидовна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, ORCID iD 0000-0002-5324-7395;
³Шабанов Дмитрий Владимирович — к.м.н., научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2342-8678;
⁴Сесь Татьяна Павловна — д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0001-7903-0023;
³Федоскова Татьяна Германовна — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, ORCID iD 0000-0003-1456-3923;
^{1,4}Тололян Арег Артемович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID iD 0000-0003-4571-8799.
¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
⁴ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Контактная информация: Лазаренко Людмила Леонидовна, e-mail: lazarenko@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 02.03.2020.

About the authors:

^{1,2}Lyudmila L. Lazarenko — MD, PhD, allergist and immunologist, ORCID iD 0000-0002-5324-7395;
³Dmitriy V. Shabanov — MD, PhD, researcher, ORCID iD 0000-0003-2342-8678;
⁴Tat'yana P. Ses' — MD, PhD, Professor, ORCID iD 0000-0001-7903-0023;
³Tat'yana G. Fedoskova — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory, ORCID iD 0000-0003-1456-3923;
^{1,4}Areg A. Totolyan — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID iD 0000-0003-4571-8799.
¹Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 14, Mira str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation.
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation.
³NRC Institute of Immunology. 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.
⁴I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.
Contact information: Lyudmila L. Lazarenko, e-mail: lazarenko@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 02.03.2020.



ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ

«АллергоПро IgE-специфические контрольные сыворотки» № РЗН 2019/9043

- Кат. № 300-061 Отрицательная КС** содержит менее 0,35 МЕ/мл специфических IgE к **15 аллергенам** групп d, e, g, m, t, w, f
- Кат. № 300-062 Положительная пищевая КС** содержит более 0,35 МЕ/мл специфических IgE к **4 аллергенам** группы f
- Кат. № 300-063 Положительная ингаляционная КС** содержит более 0,35 МЕ/мл специфических IgE к **9 аллергенам** групп d, e, g, t, w



Использование **АллергоПро** позволяет оценивать **правильность** и **воспроизводимость** лабораторных результатов количественного определения специфических IgE в исследуемых образцах, подтверждать качество проведенного исследования. Анализ проводится в соответствии с Приказами Минздрава №45 от 07.02.2000 и №220 от 26.05.2003.

Основные характеристики:

- Самый широкий спектр специфических IgE в контрольных сыворотках
- Аттестованы относительно Третьего Международного стандарта ВОЗ 11/234
- Лиофилизированная форма выпуска, срок годности 2 года при +2...+8°С
- Срок хранения сыворотки после восстановления до 3 месяцев
- Каждый флакон рассчитан на 15 определений

Контрольные сыворотки АллергоПро IgE аттестованы с набором «АллергоИФА-Специфические IgE» и биотинилированными аллергенами производства ООО «Компания Алкор Био».