

## **DORI ALLERGIYASINING IN VITRO VA IN VIVO DIAGNOSTIKASI: KAMCHILIK VA IJOBIY JIHLTLARI**

**Razikova I.S., Asalov G.S.**

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent

### **ANNOTATSIYA**

Butun dunyo tibbiyotida dori allergiyasini erta diagnostika qilish davolash dolzarb muammolardan biridir. Chunki eng so'ngi statistikalar shuni ko'rsatadiki 7% dan ortiq yer yuzi aholisi dori allergiyasidan aziyat chekmoqda. Dori allergiyasi o'zining ko'p qirraliligi, og'ir kechishi hamda letallik ko'rsatkichlari yuqori ekanligi bilan tibbiyot xodimlarini xovotirga soladi. Dori vositalari natijasida yuzaga keladigan allergik reaksiyalarni hamda uning asoratlarini oldini olishda in vivo va in vitro testlarning ahamiyati katta. Afsuski, ushbu metodlarning hech biri bemorga qo'llanilayotgan dori vositasiga nisbatan allergik kuzatilishi mumkinligi haqida aniq ma'lumot beraolmaydi. Buning sababi allergik reaksiya negizida xilma-xilmurakkab mexanizm yotishi, xilma-xil dori vositalari, metabolitlarning turli reaksiyalarni rivojlantirish imkoniyati, har bir organizm induvidualligidir. Ushbu statyada amalda qo'llanilayotgan hamda qo'llanilishi rejalashtilib, izlanishlar olib borilayotgan diagnostik metodlar, ularning kamchilik va yutuq taraflari ko'rib chiqiladi. Kalit so'zlar: dori allergiyasi, erta diagnostika, in vivo va in vitro testlar

### **АННОТАЦИЯ**

Ранняя диагностика и лечение лекарственной аллергии являются одной из актуальных проблем мировой медицины. Последние статистические данные показывают, что более 7% населения планеты страдает лекарственной аллергией. Лекарственная аллергия беспокоит медицинский персонал из-за своей универсальности, тяжелых последствий и высокой летальности. Тесты in vivo и in vitro имеют большое значение для предотвращения аллергических реакций и последствий, вызванных лекарствами. К сожалению, ни один из этих методов не может предоставить пациенту точную информацию о том, аллерген он или нет. Причина в том, что в основе аллергической реакции лежат различные сложные механизмы, различные лекарства и их метаболиты могут вызывать разные реакции, а также индивидуальность каждого организма. В данной статье рассмотрены методы диагностики, которые применяются на практике и планируются к использованию, проводятся исследования, их недостатки и преимущества. Диагностические тесты in vivo могут быть опасны для жизни пациента, а методы invitro могут дать мало информации. Ключевые слова: лекарственная аллергия, ранняя диагностика, тесты in vivo и in vitro.

## ABSTRACT

Early diagnosis and treatment of drug allergy is one of the current problems in world medicine. The latest statistics show that more than 7% of the world's population suffers from drug allergies. Drug allergy worries medical staff due to its versatility, severe sequelae and high lethality. In vivo and in vitro tests have great importance for preventing allergic reactions and sequelae caused by drugs. Unfortunately, none of these methods can provide the patient with accurate information about the allergen or not. The reason is that there are various complex mechanisms underlying the allergic reaction, various drugs and their metabolites may develop different reactions, and the individuality of each organism. In this article, the diagnostic methods that are used in practice and are planned to be used and researches are being conducted, their shortcomings and advantages are considered. In vivo diagnostic tests can be dangerous for the patient's life and in vitro methods can provide little information. Key words: drug allergy, early diagnosis, in vivo and in vitro tests.

Dolzarlīgi. Dori allergiyasi - dori is'temolidan kelib chiqadigan asorat bo'lib, negizida murakkab immunologik mexanizm yotuvchi, turli ko'rinishda va darajada kechadigan allergik jarayondir. Hozirgi kunda butun dunyo 7% dan oshiq aholi populyatsiyasida dunyoda dori vositalari chaqiradigan turli xildagi allergik reaksiyalardan kuzatilmoqda.(1) Bu juda yuqori ko'rsatkich, albatta. Dori allergiyasining o'sib borishi yurtimizda ham kuzatilmoqda va bunga sabab qilib atrof muhit havosining ifloslanishi, ayrim virusli infeksiyalar natijasida organizmda paydo bo'luvchi malekulyar darajada o'zgarishlar hamda har xil turdagi sun'iy oziq-ovqat mahsulotlarining odamlar tomonidan qabul qilinishi natijasida organizm sensibilyatsiyasining ortishi qilib ko'rsatilmoqda. Shifokorlarning oldida turgan masala esa dori allergiyasini oldini olish, erta diagnostika qilish hamda samarali davolashdir. Bemorlardan mufassal allergik anamnez yig'ish hamda dori vositalariga tegishli in vivo hamda vitro testlar qo'yish birmuncha asoratli allergik reaksiyalarni oldini oladi.

In vivo tekshiruv usullariga tomchi testi, patch test, prik test, teri testi hamda provakatsion testlar qo'llaniladi. In vitro testlarga dori vositasiga spetsifik IgE ni aniqlash, bazofil faollashtirish testi, leykotsitlarning blast transformatsiyasi reaksiyalari, sitokin, periferik granzim hamda triptazani miqdoriy aniqlash usullari qo'llaniladi.(1) Bu sinamalarning hammasi shifoxona sharoitida o'tkazilishni talab qiladi, chunki tezlikda yuz beradigan hamda sekin yuzaga keladigan allergik javob reaksiyalari alohida tibbiy yordam talab qilishi mumkin.

Tomchi sinamasi. Bunda dori vositasi bilak ichki sohasiga tomchi shaklida qo'yiladi va kutiladi. Javob reaksiyasi kuzatilmasa ya'ni qichishish, teri rangi

o'zgarishi va boshqalar sinama manfiy hisoblanib keying sinamaga o'tiladi. Agarda yuqoridagi belgilar kuzatilsa bemorga ushbu dori preparatini qo'llash man etiladi. Bu sinama eng havfsiz hisoblansada, lekin yetarlicha ma'lumot berolmaydi. Sababi teridan dori moddasi umuman yoki yetarli miqdorda so'rilmaligi mumkin.(2) Tomchi sinamasi qo'llanilganda mahalliy reaksiyalar kuzatilishi mumkin: ekzema, shish, qizarish, qichishish. Uning afzalligi system allergik reaksiyalar deyarli yuz bermasligidadir. Yurtimizda bu sinamadan keng foydalaniladi.

Prik test ya'ni test ya'ni teri butunligini skarifikator yordamida yengil tirnash orqali hosil qilingan joyga dori moddasini tomizish. Bu test anamnezida yuqori sezuvchanlik reaksiyalari: anafilaktik shok, bronxospazm kuzatilgan bemorlar, homilador ayol va yosh bolalarda ko'pincha qo'llaniladi, sababi bunda sistemli allergik reaksiyalarning xavfi nisbatan kamroq.(3) Prik test ham bilakning ichki sohasiga qilinadi, chunki shu yerda semiz hujayralar eng ko'p miqdorda joylashadi. 20-30 daqiqa kutiladi agarda terida qichishish, qizarish hamda boshqa noxush belgilar kuzatilsa dori vositasini qabul qilishga qarshi ko'rsatma bo'ladi.(4) Bu sinama ham O'zbekistonda keng qo'llaniladi. Patch test. Dori vositasi teriga aplikator yordamida qo'yiladi va 24-72 soat davomida kuzatiladi. Bu test yuqoridagilaridan effektivroq hisoblanadi, chunki sekin allergik reaksiyalar 48 soatdan keyin nomoyon bo'lishi mumkin. Ammo sinama qo'llanilganda mahalliy: kontakt dermatit, eritema, dori erroziyalari, leykotsitoklastik vaskulit, Stevens-Jonson sindromi, toksik epidermal nekroliz kabi og'ir asoratlar kuzatilishi mumkin(3). Aksariat dori moddalari tabletka va kapsula shaklida bo'ladi va ularni pH ko'rsatkichini o'zgartirmagan holatda eritish uchun maxsus votilar hamda eritmalatr talab qilinadi. Bunda fiziologik tuzli eritma va glitserindan foydalaniladi.(3)

Introdermal test dori moddalarini probniy dozada teri ichiga yuborish bo'lib, anafilaktik shok, DRESS, SJS, TEN nisbatan ko'p kuzatilganligi bois hozirgi kunda juda kam qo'llaniladi.(5)

Provokatsion test- dori vositasini eng kichik dozalarda peroral qabul qilish orqali amalga oshirildi.(6) Bu sinama ham diagnostika ham davolash maqsadida amalga oshiriladi. Diagnostika maqsadida yuborilgan dori dozasi eng kam dozadan bosqichma-bosqich, tez-tez oshirilib boriladi.

Davolash maqsadida esa allergik reaksiya kuzatilmasligi uchun eng minimal dozadan asta sekinlik bilan oshiriladi va bu usulda dori moddasiga nisbatan tolerantlik yuzaga kelishi mumkin. Shuning uchun bu sinama provakatsion tolerantlik induksiyasi (PTI) deb ataladi. Bemor anamnezida letallik ko'rsatkichi yuqori bo'lgan DRESS, Steven-Djonson, Layell sindromlari kuzatilgan bo'lsa bu ikkala sinama ham o'tkazilmaydi.(7) Yoshi 9 dan 84 gacha 243ta bemorlar (ularning 80.8% ayol) orasida PTI o'tkazilgan. Ular mahalliy anestetiklar (n=93), antibiotiklar (n=19), asetaminofen

(n=44), benzidamin (n=33), SOG-2 ingibitorlar (n=26), dipiron(n=7), aspirin (n=4) va boshqa dorilar (n=17) bilan o'tkazilgan. 4 ta test (1,6%) xulosalanmagan, 10 tasida (4.1%) allergik reaksiya antibiotiklar (2/19), SOG-2 ingibitorlar(2/26), asetaminofen (3/44), mahalliy anestetiklar (3/93)ga kuzatilgan, ulardan 2tasi sefaliksin-induksiyalagan anafilaktik shok va bupivakain-induksiyalagan anafilakrik reaksiya bo'lgan. 4 ta bemor (2%) dori berishdan oldin plasebo effektiga uchragan. Xulosaga kelinganki: PTI klinik praktika uchun xavfsiz, ammo uni plasebo effektiga berilmasligini taminlashimiz hamda allergolog nazorati ostida o'tkazishimiz zarur. (8) In vitro tekshirish usullari bular organizmdan tashqarida("in vitro"- lotincha "oyna ustida") ya'ni qon zardobidagi ma'lum bir oqsillarni aniqlash orqali amalga oshiriladi. Bu metodning avzalligi bir vaqtning o'zida bir necha turdagi dori vositalariga qo'llash mumkin hamda organizmda yuqori sezuvchanlik reaksiyalarning paydo bo'lishida, in vivo testlarga qarshi ko'rsatma bo'lganda qo'llash mumkinligidir.

Spetsifik IgE ni aniqlash maxsus markerlar yordamida qon zardobidagi maxsus oqsilni aniqlash orqali amalga oshiriladi. Plus tarafi bemor qoni olinib laboratoriyada ko'riladi, bemorga hech qanday xavf tug'dirmaydi. Spetsifik IgE ni aniqlashning ham bir qadar kamchilik tomonlari mavjud: allergik reaksiyalarning sekin kechuvchi tipi ( T-limfotsitlar orqali amalga oshuvchi)da samarasiz, shuningdek, spetsifik IgE markerlari cheklangan miqdorda mavjud (amoksitsillin, ampitsillin, sefaklor, penitsillin, insulin adrenokortikotrop garmoni, suksometoniy va boshqalar). (9)

Qondagi mediatorlarni aniqlash. Qon zardobidagi gistamin, triptaza, granzim (bazofill hujayralardan ajraladi), sistein-leykotrein (leykotsitlardan ajraluvchi) hamda sitokin (limfotsitlardan ajraluvchi) mediatorlari allergik reaksiya vaqtida periferik qonga ajralib chiqadi va uni in vitro usulida organizmdan tashqarida donor bazofill, leykotsit va limfotsitlarni dori vositalari yordamida aktivatsiya qilib titrini aniqlash mumkin. Bu usul kelajakda eng samarali usullardan bo'lishi mumkinligi aytilmoqda va uning ustida ishlar olib borilyapti. Hozirda bu usul haqida yetarlicha ma'lumot va laborator instrumentlar yo'q.(9)

In vitro usulda T-hujayralarni aktivlash. In vitro usulda dori spetsifik T-hujayralarni aniqlash In vivo usulda patch yoki prik test yordamida T-hujayralarni aktivlashdan tubdan farq qiladi. In vivo da T-hujayralar shish chaqiradi va shunga qarab xulosa qilish mumkin. In vitro da Interleykin (IL)-2 sekretsiyasi va prolefiratsiyasi T-hujayra turlarining (TH1, TH2, TH0 ) asosiy xususiyatidir. Bu usulning ijobiy tarafi shundaki, aniqlanayotgan doriga nisbatan ARning bor yoki yo'qligini ko'rsatishi mumkin, ammo uning klinik kartinasini ochib berolmaydi.(10)

## **XULOSA**

Eng so'ngi ma'lumotlarga ko'ra, dori vositalariga giperchuvstvitelniy immun reaksiyalar, asosan, ikki shaklda nomoyon bo'ladi: tez reaksiyalar (dori vositasi

qabulidan so'ng 1-6 soat ichida nomoyon bo'lib, yengil formadan to hayot uchun xavfli anafilaktik simptomgacha) hamda sekin reaksiyalar ( bir necha soatdan to bir necha kun ichida sodir bo'lib, ko'pincha ekzantema shaklida nomoyon bo'ladi). Butun jahon tibbiyotida dori vositalariga allergiyaning spetsifik diagnostikasi sifatida In vivo tekshiruv usullari (tomchi testi, patch test, prik test, teri testi hamda provakatsion testlar) hamda In vitro testlar (dori vositasiga spetsifik IgE ni aniqlash, bazofil faollashtirish testi, leykotsitlarning blast transformatsiyasi reaksiyalari, sitokin, periferik granzim hamda triptazani miqdoriy aniqlash) qo'llaniladi.

In vivo testlar bemor hayoti uchun birmuncha havf tug'diradi, ammo PTI dan ijobiy natijalar qayt etilmoqda. In vitro testlar bemor uchun mutlaqo xavfsiz, biroq u ancha qimmat hamda kam informativ hisoblanadi. In vivo sinamalar ustida izlanishlar davom etmoqda. Xulosa qilib aytganda yuqoridagi ma'lumoti nisbiydir, chunki inson organizmi murakkab kompleks va uning bir zarrasi bo'lgan immun reaksiyalarning ochilmagan jihatlari hali talaygina, shuning uchun tibbiyot xodimlaridan o'ta mas'uliyat va to'liq hayot, kasallik hamda allergik anamnez yig'ish talab qilinadi.

#### **FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI: (REFERENCES)**

1. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему ТН Мясникова, ТС Романова, ЛГ Хлудова, ТВ Латышева РМЖ 26 (8-1), 28-32, 2018К
2. Клиник алергология О.А. Назаров, Ж.А. Назаров, К.Ф. Низомов Тошкент-2016
3. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) ТИ Елисеева, ИИ Балаболкин Современные технологии в медицине 8 (1), 159-172, 2016.
4. Болалардаги алергик касалликлар М.М. Хакбердиев, Н.Ч. Абдуллаев, Н.А. Каратаева Тошкент-2013
5. Brian A. Baldo, Nghia H. Pham Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity relationship. 2020.
6. Лекарственная аллергия. Часть II. Лабораторная диагностика НГ Астафьева, Л А Горячкина Аллергология и иммунология 1 (4), 35-42, 2000
7. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives DG Ebo, J Leysen, C Mayorga, A Rozieres, EF Knol, I Terreehorst Allergy 66 (10), 1275-1286, 2011
8. Outcomes and safety of drug provocation tests. Marcelo Vivolo Aun, Carla Bisaccioni, Laila Sabino Garro, Adriana Teixeira Rodrigues, Luciana Kase Tanno, Luis Felipe Chiaverini Ensina, Jorge Kalil, Antônio Abílio Motta, Pedro Giavina-Bianchi Allergy & Asthma Proceedings 32 (4), 2011
9. Клиническая алергология. Автор: Ведантан Пудупаккам К., Агаше Шрипад Н., Нельсон Гарольд С.
10. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity WJ and Pichler, J Tilch Allergy 59 (8), 809-820, 2004