

С.В. Зайков, д.м.н., профессор,  
Винницький національний медичинський університет ім. Н.І. Пирогова

## Аллергические заболевания и вторичная иммунная недостаточность

Продолжение. Начало на стр. 58.

дозах способны восстанавливать эффективную иммунную защиту. Однако при этом иммуномодулирующая терапия не направлена на устранение причины заболевания — гиперчувствительности к соответствующим аллергенам.

Более сложным является вопрос о целесообразности применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Назначение препаратов с преимущественно стимулирующими свойствами (например, препаратов тимуса) при острых процессах может утяжелить их течение за счет избыточной выработки провоспалительных цитокинов. В таких ситуациях более предпочтительны препараты с преимущественно иммуномодулирующими свойствами, которые, кроме стимуляции угнетенных звеньев ИС, способны также снижать избыточную активность иммунокомпетентных клеток. При острых воспалительных заболеваниях, сопровождающихся интоксикацией, предпочтение следует отдавать иммуномодуляторам с детоксифицирующими и антиоксидантными эффектами. Применение иммуномодуляторов при острых инфекционных процессах является наиболее оправданным у людей, входящих в группу риска по развитию ВИН. К ним относятся те пациенты, у которых отмечается высокая вероятность развития постинфекционных осложнений или затяжного течения основного заболевания.

Поскольку в рамках данной статьи мы рассматриваем в первую очередь аллергический и инфекционный синдромы ВИН, то значительный интерес представляют схемы иммунотропной терапии, предлагаемые Р.М. Алешиной (2007). При аллергическом синдроме ВИН автор рекомендует:

- в периоде обострения:
  - элиминацию аллергена немедикаментозными средствами (с целью уменьшения антигенной нагрузки на организм);
    - гипоаллергенную диету;
    - эфферентную (энтеросорбция, в тяжелых случаях — экстракорпоральные методы детоксикации) и гепатопротекторную терапию с целью улучшения процессов детоксикации биологически активных веществ, продуктов метаболизма, аллергенов;
    - иммуносупрессивную терапию: топические и системные кортикостероиды;
    - метаболическую терапию: антиоксиданты, витамины, микроэлементы с учетом индивидуальной переносимости.
  - в межрецидивном периоде:
    - исключение контакта с аллергеном (по возможности); энтеросорбцию по 7-10 дней в месяц;
    - АСИТ при пыльцевой и пылевой сенсibilизации (с целью снижения концентрации в крови IgE и индукции синтеза блокирующих IgG-антител);
    - неспецифическую иммунотерапию;
    - специфическую и неспецифическую иммунопрофилактику сопутствующих хронических инфекций и частых ОРВИ (по схеме иммунопрофилактики инфекционного синдрома ВИН);

- лечение сопутствующей патологии (дисбактериоза кишечника, сердечно-сосудистых заболеваний, гельминтозов и др.);
- метаболическую терапию (с учетом индивидуальной чувствительности к витаминам и др.).

При инфекционном синдроме ВИН автор предлагает:

- в периоде обострения:
  - эрадикацию возбудителя антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми препаратами в зависимости от вида инфекции (для уменьшения антигенной нагрузки на ИС);
  - детоксикацию (эфферентные методы: энтеросорбция и экстракорпоральные методы иммунокоррекции);
  - заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов: при бактериальной инфекции — специфическая иммунотерапия (например, антистафилококковым иммуноглобулином) или неспецифическая (пентаглобином, лейкоцитарной массой, иммуноглобулином нормальным человеческим и др.);
  - метаболическую терапию: антиоксиданты, витамины, микроэлементы;
  - в межрецидивном периоде:
    - эфферентную терапию циклами с применением энтеросорбентов;
    - иммуностимулирующую терапию;
    - метаболическую терапию (антиоксиданты, оротат калия, витамины, микроэлементы);
    - поддерживающую терапию циклами 1 раз в квартал с использованием адаптогенов растительного происхождения, продуктов пчеловодства (при условии отсутствия к ним гиперчувствительности у пациентов);
    - общеоздоровительные мероприятия (режим труда и отдыха, полноценное питание, закаливание, физические упражнения, санаторно-курортное лечение и др.).

Обычно иммуномодуляторы применяются в комплексной терапии различных заболеваний, однако при иммунореабилитационных мероприятиях они могут назначаться и в виде монотерапии.

Такой подход оправдан для проведения иммунореабилитации лиц, не полностью излеченных после перенесенного острого инфекционного процесса (остаточные явления бронхита, ларингита, трахеита и т.д.), онкологических больных для улучшения качества их жизни, а также для часто и длительно болеющих лиц перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится значительная часть территории Украины.

Таким образом, с учетом вышеизложенного можно утверждать, что АЗ часто сопровождаются формированием ВИН, вследствие чего рациональное применение иммуномодуляторов при аллергопатологии заслуживает особого внимания. Многообразие их положительных клинических и иммунологических эффектов, отсутствие серьезных противопоказаний будут способствовать более широкому внедрению этих препаратов в практическую деятельность аллергологов, пульмонологов и врачей других специальностей.

Список литературы находится в редакции.

## Лекарственная аллергия: пр

Достижения современной медицины, разработка и употребление лекарственных средств не только помогли решить проблему лечения многих болезней, но и создали новые, в частности проблему осложнений фармакотерапии в виде развития лекарственной аллергии (ЛА), а также необходимости разработки мер ее диагностики и профилактики.

Вопросы ЛА особенно актуальны в настоящее время. С одной стороны, это обусловлено значительным ростом количества синтезируемых лекарственных препаратов, являющихся аллергенами для организма человека, бесконтрольным приемом населением медикаментов, нередко навязываемым средствами массовой информации самолечением и его широким распространением, полипрагмазией и политерапией. С другой стороны, воздействие на организм человека многочисленных неблагоприятных факторов внешней среды, употребление в быту и производстве значительного количества химических веществ, попадание их в пищу приводит к сенсibilизации организма. Следствием этого является значительное увеличение числа аллергических реакций на лекарственные препараты, обусловленных особенностями их взаимодействия с организмом человека: состоянием его реактивности, наличием общесоматических заболеваний, наследственной предрасположенностью, предшествующей лекарственной терапией.

Значение проблемы ЛА определяется:

- высокой распространенностью;
- трудностями прогнозирования, ранней диагностики;
- сложностью лечения;
- опасностью исходов.

### Распространенность, этиология и патогенез

Среди всех видов побочных действий лекарственных препаратов на долю аллергических реакций приходится от 6 до 25% случаев осложнений от лекарственной терапии. Комитеты по контролю побочных действий лекарственных препаратов, созданные в России, США, Франции, Англии, Украине и других странах, ежегодно регистрируют от 5 до 100 тыс. аллергических реакций на медикаменты, среди которых свыше 1% закончились летально [4].

ЛА у детей встречается реже, чем у взрослых. У детей, чьи родители имеют в анамнезе аллергические реакции на антибиотики, аллергия на них развивается в 15 раз чаще, чем у детей без такой хронологии. Аллергические поражения кожи на 35% чаще бывают у женщин, чем у мужчин. У женщин риск развития анафилактических реакций на рентгенконтрастные средства почти в 20 раз больше, чем у мужчин [13]. Среди городского населения ЛА встречается также чаще у женщин (следует отметить, что женщины употребляют лекарственные препараты чаще). Из 1000 человек, живущих в городе, случаи ЛА приходится на 30 женщин и 14 мужчин, в сельской местности — на 20 и 11 соответственно [5].

Риск развития аллергических реакций, по статистическим данным, для большинства медицинских препаратов составляет от 1 до 3%. ЛА чаще наблюдается у пациентов в возрасте 31-40 лет. У госпитализированных больных побочные реакции на лекарства развиваются в 15-30% случаев. Летальные исходы встречаются в 1 из 10 тыс. аллергических реакций. Лекарства служат причиной смерти у 0,01% хирургических и у 0,1% терапевтических стационарных больных [5].

Распространенность ЛА в Украине окончательно не определена и

колеблется в широких пределах — от 1 до 30% [8]. Это объясняется недостаточной регистрацией аллергических реакций на лекарственные средства, недостаточно разработанной дифференциальной диагностикой между истинными аллергическими и псевдоаллергическими реакциями [9].

Причинно-значимыми факторами развития аллергии к лекарствам являются:

- наследственная, генетически обусловленная предрасположенность;
- наличие других видов аллергии (бактериальной, пыльцевой, пищевой и др.);
- длительное применение большими лекарственными препаратами, особенно повторными курсами, или длительный контакт с фармацевтическими препаратами (например, у больных туберкулезом, сахарным диабетом частота ЛА составляет более 10% [1, 9, 12], а среди здоровых лиц, имеющих профессиональный контакт с лекарственными средствами — врачей, медицинских сестер, фармацевтов, работников заводов медицинских препаратов, — около 30%);
- применение депо-препаратов (например, бициллина);
- одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрагмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенное действие друг друга;
- физико-химическая структура, высокая сенсibilизирующая активность препарата (наиболее аллергенными считают препараты группы пенициллина, сульфаниламиды, витамины группы В и др.).

Особенности аллергических реакций на лекарства:

- отсутствие связи с фармакологическими свойствами лекарственных препаратов (разные лекарственные средства могут вызывать одинаковые проявления ЛА, а один и тот же препарат — различные);
- реакция возникает после предшествующего периода сенсibilизации, но не раньше 6-7 дней от начала применения препарата;
- независимость выраженности ответной реакции от дозы введенного лекарственного препарата: даже незначительные количества вещества могут вызвать тяжелую ЛА;
- лекарственные аллергические реакции повторяются при последующих введениях лекарственных препаратов;
- лекарственные аллергические реакции проявляются в виде классических симптомов аллергических заболеваний;
- аллергические реакции на лекарственные средства могут наблюдаться при использовании других лекарственных препаратов, имеющих сходную химическую структуру (например, перекрестные аллергенные свойства у антибиотиков, имеющих β-лактамное кольцо, это — пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) [1, 5].

ЛА может вызвать любой препарат, но наиболее частой причиной аллергических реакций являются антибиотики (пенициллин и его дериваты, тетрациклин, стрептомицин) — в 40-50% случаев, сульфаниламидные препараты — в 41,7%, анальгетики — в 25,9%, реакции на противостолбнячную сыворотку встречаются в 26,6% случаев. Причиной аллергических реакций на лекарства могут быть также новокаин, йод, бромиды, транквилизаторы.

# проблемы и пути решения

**!** Практически все лекарственные средства могут индуцировать аллергические реакции.

Некоторые лекарства, будучи белками, гликопротеидами и другими сложными биологическими молекулами (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины и т.д.) чужеродного (животного, микробного) происхождения, легко индуцируют иммунный ответ и аллергические реакции. Облигатными аллергенами являются антисыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, против газовой гангрены, сибирской язвы, яда змей). Аналогично могут действовать гормоны и ферменты, белки и полипептиды животного (инсулин, кортикотропин, цитохром С и др.) и микробного (стрептодеказа) происхождения.

Простые химические молекулы небольшой молекулярной массы – гаптены – не способны самостоятельно запускать иммунный ответ. Однако, соединяясь с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекулами-носителями организма, модифицируют их, создавая высокоиммунногенные комплексы.

Против такого конъюгированного аллергена в организме происходит накопление антител – сенсibilизация, как и в отношении других аллергенов. Этот период длится 6-7, иногда до 10 дней.

При повторном поступлении лекарства в организм происходит известный каскадный процесс: взаимодействие лекарства-аллергена с антителами → выделение медиаторов → патофизиологическая реакция → клинические проявления.

**!** Таким образом, ЛА – это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Она развивается только при повторном введении препаратов.

Нередко аллергическая реакция наблюдается на первичное введение лекарственного препарата в результате так называемой скрытой сенсibilизации, если пациент употреблял в пищу мясо животных, которых лечили антибиотиками, или продукты, в консервации которых использовали лекарственные препараты, и период сенсibilизации к лекарственному препарату прошел незаметно для больного.

Скорость развития и степень выраженности аллергической реакции нередко определяются способом введения лекарственного препарата. Пути введения и дозы лекарства влияют на степень его аллергенности. Для антибиотиков, в частности пенициллина, наиболее сенсibilизирующими считаются аппликационный (частота 5-12%), накожный и ингаляционный (15%) способы применения, а наименее – пероральный. Инъекционный (1-2%) занимает промежуточное положение.

Также доказано, что сенсibilизация развивается чаще всего при применении высокой дозировки препарата. Это особенно выражено при местном приеме лекарственных веществ, когда концентрация вещества более важна, чем его абсолютное количество.

В развитии аллергических реакций на лекарства могут участвовать четыре типа иммунологических механизмов повреждения тканей по классификации Джелла и Кумбса (1964):

1. Реакции первого типа – анафилактические (реагиновые, IgE-зависимые). Немедленные аллергические реакции, которые развиваются быстро, от нескольких секунд, например анафилактический

шок (АШ), до 12 ч (крапивница), а чаще всего через 30 мин.

Клиническая картина реакции первого типа может выражаться в виде лекарственного АШ, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и отека Квинке.

2. Цитотоксические. Обычно это гематологические реакции (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

3. Иммунокомплексный тип. Примером является синдром сывороточной болезни, лекарственный волчаночный синдром и др.

4. Обусловленные клеточным типом гиперчувствительности – замедленные (аллергический контактный дерматит).

**!** В основе патогенеза ЛА может лежать любой тип аллергической реакции или чаще их сочетание, что может быть обусловлено индивидуальной реактивностью организма, наличием общесоматических заболеваний, характером лекарственного аллергена, способом его введения и т.д., поэтому деление аллергических реакций на немедленный и замедленный тип в клинике отчасти условно.

Возможно одновременное существование двух видов гиперчувствительности, вызванное действием нескольких детерминантных групп одного или разных лекарственных препаратов. Клинические же проявления и тяжесть течения ЛА обусловлены преобладанием какого-либо типа гиперчувствительности в общем течении заболевания или на определенном его этапе.

**!** Псевдоаллергические реакции на лекарства клинически идентичны аллергическим – это неспецифические реакции на лекарственные препараты, протекающие без участия иммунологических механизмов.

Псевдоаллергические реакции могут наблюдаться при первичном введении в организм рентгенконтрастных веществ, местных анестетиков, опиатов, миорелаксантов и др. При введении больших доз этих препаратов, особенно внутривенно, появляются крапивница, зуд кожи, гиперемия, головная боль, снижается артериальное давление. Больные, страдающие бронхиальной астмой или аллергическим ринитом, могут отметить обострение ринита, возникновение приступа удушья. Если препарат вводится местно, то на месте инъекции может образоваться отек и гиперемия, сопровождающиеся зудом.

Без участия аллергических механизмов могут развиваться отек и гиперемия слизистой оболочки носа на прием гипотензивных средств – препаратов раувольфии, метилдопы, гидралазина, фентоламина, пророксана. Очевидно, эти препараты оказывают неблагоприятное действие через холинергические эффекты. Приступ удушья у больных бронхиальной астмой без участия аллергических механизмов вызывают холиномиметики, бета-адреномиметики. У больных с астматической триадой бронхоспастический эффект ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных препаратов связан с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты [1].

Этанолсодержащие напитки усиливают проявление ЛА несколькими путями:

1. Этанол усиливает всасывание многих лекарств как растворитель за счет повышения проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

2. К примесям веществ, содержащихся в напитках (например, в винах), может возникнуть истинная сенсibilизация.



Г.П. Победенная

3. На продукты биотрансформации этанола (альдегиды) иногда развиваются псевдоаллергические реакции.

Каждый лекарственный препарат претерпевает в организме множественные превращения, метаболизируется, и только какой-то метаболит является конечным. При этом к каждому из продуктов превращения лекарственного препарата в организме (метаболитам) могут вырабатываться антитела.

В связи с этим полагают, что способность к сенсibilизации зависит не столько от химической структуры лекарственного препарата, сколько от характера его биотрансформации в организме. Поэтому лица с заболеваниями печени и почек имеют повышенную вероятность развития не только токсических, но и аллергических лекарственных реакций.

Отдельные препараты (пенициллины) особенно легко связываются с транспортными белками сыворотки крови или тканей, чем и объясняется их высокая аллергенная способность. Интенсивнее эти процессы происходят при наличии воспалительных изменений в организме.

Вышесказанное объясняет трудности идентификации лекарственных аллергенов (кожные и лабораторные пробы проводятся с исходным препаратом, а аллергию могут вызывать лишь определенные метаболиты лекарственного препарата).

## Клинические проявления

Большинство клинических проявлений ЛА сопровождается наличием смешанных реакций различных типов. Так, лекарственный АШ, крапивница, бронхоспазм могут сопровождаться реакциями как первого, так и третьего типа, в патогенезе гематологических нарушений участвуют цитотоксические и иммунокомплексные механизмы.

**!** Наиболее опасным и тяжелым проявлением ЛА является лекарственный АШ.

Скорость его наступления определяет тяжесть течения. При внутривенном введении лекарственных препаратов АШ наступает сразу, часто «на кончике иглы», а при ректальном, пероральном или наружном применении – спустя 1-3 ч.

Первыми проявлениями АШ на лекарственных средства могут быть слабость, чувство онемения языка, губ, шум в ушах, головокружение, головная боль, сдавление в груди, чувство страха смерти. У больных резко снижается артериальное давление и быстро наступает потеря сознания. Пульс у пациентов становится нитевидным, тоны сердца – глухими, появляются свистящие хрипы над легкими, нередко – гиперемия кожи и уртикарная сыпь или бледность кожи, расширяются зрачки, наблюдаются тонические и клонические судороги, непроизвольная дефекация и мочеиспускание. Лечение должно быть начато немедленно и направлено на стабилизацию гемодинамики, восстановление функций жизненно важных органов, симптоматическую помощь. Его исход будет определяться своевременной и адекватной терапией, слаженностью действий медицинского персонала. Статистические данные по

распространенности АШ и смертности от него существенно различаются в разных странах и зависят от своевременной и правильной регистрации [9].

Образование цитотоксических антител является причиной цитопений, например, при гемолитической анемии вследствие α-метилдофа [4].

К проявлениям ЛА иммунокомплексного типа относятся сывороточная болезнь, феномен Артюса, васкулиты, лекарственный волчаночный синдром, лекарственная лихорадка. Развитие ЛА иммунокомплексного типа часто связано с применением различных сывороток, пенициллинов, сульфаниламидных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и др. Наиболее типичным представителем является сывороточная болезнь. Клиническая картина сывороточной болезни многообразна. Обычно симптомы сывороточной болезни возникают через 1-3 недели после введения сыворотки, однако иногда у сенсibilизированных лиц этот период может укорачиваться до 1-5 дней [3]. У пациентов наблюдается гиперемия кожи и регионарная лимфаденопатия, острое начало с лихорадкой от субфебрильной до высоких цифр, на коже может быть крапивница, отмечается болезненность в суставах и мышцах, редко – системный васкулит, гломерулонефрит, гепатит и др.

Указанные симптомы на введение лекарственного средства могут исчезать в течение 7-10 дней после отмены препарата и проведения терапии, в некоторых случаях, особенно при применении препаратов пролонгированного действия, могут сохраняться в течение более длительного срока.

Примером аллергических реакций IV типа является аллергический контактный дерматит, а также лекарственная лихорадка и экзантема.

**!** Среди наиболее часто встречающихся клинических проявлений ЛА – кожные, которые имеют место в 50-70% случаев.

Это – крапивница, отек Квинке, многоформная эритема, фиксированный и контактный дерматиты. Гематологические осложнения в виде гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении, агранулоцитоза, панцитопении встречаются в 20-35% случаев. На долю респираторных симптомов (бронхоспастический синдром, ринит) приходится 10-15%. Висцеральные проявления – поражение печени, почек наблюдаются в 7-10% случаев.

Особое место среди клинических проявлений ЛА занимают острые тяжелые токсико-аллергические реакции – синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона. Иммунологические механизмы при этих видах ЛА разнообразны, смертность – достаточно высока.

## Диагностика

Диагностика ЛА представляет значительные трудности в связи с гетерогенностью лекарственных аллергических реакций, недостаточности ясных патогенетических механизмов развития, разнообразия клинических проявлений. К сожалению, все существующие в настоящее время тесты с медикаментами как in vivo, так и in vitro не могут со 100% достоверностью диагностировать лекарственную переносимость.

**!** Только анализ анамнеза, клинической картины в сопоставлении с данными тестов позволяет врачу определить механизм реакции на препарат, решить вопрос истинной или псевдомедикаментозной аллергии и возможность использования этих препаратов больному в будущем. В связи с этим диагностика ЛА должна быть комплексной и этапной и проводиться на основании действующих в Украине приказов МЗ и АМН № 127/18 от 02.02.2002 г. и № 432 от 03.07.2006 г. [6].

Продолжение на стр. 62.

Г.П. Победенная, д.м.н., ГУ «Луганський державний медичний університет»

## Лекарственная аллергия: проблемы и пути решения

Продолжение. Начало на стр. 60.

I этап — клиничко-анамнестическая диагностика. Должна использоваться в медицинских учреждениях любого уровня: от фельдшерско-акушерского пункта до многопрофильной больницы. Перед назначением лекарственного препарата медицинский работник должен провести опрос для выяснения объема диагностики ЛА у пациента. Для этого определяются следующие группы риска ЛА:

- лица с лекарственными аллергическими реакциями в прошлом;
- лица с аллергическими заболеваниями не лекарственного генеза (аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергическая крапивница и др.);
- больные с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.);
- пациенты, которые часто и длительно принимают лекарственные препараты или контактируют с профессиональными препаратами.

Если пациент относится к группе риска, лекарственные препараты, особенно парентерального применения, должны назначаться после проведения кожного тестирования с ними, а если пациент не относится к группе риска, то кожное тестирование (кожные пробы) необходимо проводить с антибиотиками инъекционного назначения и местными анестетиками.

Следует отметить, что назначение лекарственных препаратов и проведение тестирования с ними должно осуществляться только после получения информированного согласия пациента на проведение лечения и диагностических мероприятий.

Методику кожного тестирования с лекарственными препаратами регламентируют приказы № 127/18 от 02.04.2002 г. и № 432 от 03.07.2006 г. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги із спеціальності «Алергологія».

Если в анамнезе имеются четкие указания (или записи в истории болезни) на аллергию к препарату, то его и лекарства, имеющие перекрестно реагирующие общие детерминанты, больному вводить нельзя и ставить провокационные тесты (кожные и другие) с этим препаратом не рекомендуется.

При проведении кожного тестирования с лекарственным препаратом нужно учитывать реактивность кожи (проба с раствором гистамина), отсутствие реакции на растворитель (проба с тест-контрольной жидкостью), свойства растворителя (применять специально созданный растворитель), использовать специальные ланцеты для проведения наиболее информативного и безопасного способа кожного тестирования — прик-теста.

При выявлении положительной реакции на тестируемое лекарственное средство необходимо отметить это в медицинской карте больного (амбулаторной или стационарной). Данный лекарственный препарат запрещается к применению.

Кожное тестирование должно проводиться только медицинским работником, прошедшим специальную подготовку по проведению и оценке результатов кожного тестирования, в кабинете, оборудованном для оказания неотложной помощи в случае развития осложнений.

При интерпретации результатов кожных проб следует учитывать, что положительные кожные пробы только подтверждают наличие сенсибилизации к аллергену, но для окончательных выводов

необходима корреляция их результатов с анамнезом, клиническими данными и лабораторными исследованиями. При оценке результатов кожных проб необходимо помнить о возможности ложноотрицательных и ложноположительных результатов и постараться исключить их, соблюдая корректность условий проведения кожной диагностики.

Ложноотрицательные результаты кожных тестов (отсутствие реакции при наличии аллергии) могут быть получены в следующих случаях.

- При проведении кожных тестов на фоне приема антигистаминных препаратов, кортикостероидов, β-адреномиметиков, а также в связи с возрастными особенностями реактивности кожи (у людей пожилого возраста).
- При недостаточной чувствительности кожи, обусловленной ее гистофизиологическими свойствами, слабой фиксации в ней реагенов, но высокой сенсибилизации (например, слизистых оболочек) тканей шоковых органов.
- При низкой концентрации аллергена.
- Если аллергеном является не исходное вещество, а продукты его метаболизма в организме, что нередко встречается при ЛА.
- При десенсибилизации аллергенов из-за постоянного контакта с ними.
- В некоторых случаях при наличии в комбинированном лекарственном препарате раствора адреналина.

Ложноположительные результаты кожных проб могут встречаться:

- В случае псевдоаллергических реакций на препарат, который тестируется, если он является либератором медиаторов.
- Если лекарственный препарат, который тестируется, имеет местнораздражающие свойства (например, антибиотики аминогликозиды).
- При постановке кожных проб в острый период аллергической реакции, когда кожа чрезмерно реагирует на любой раздражитель.
- При введении внутривенно больших объемов (больше 0,15 мл) растворов, что вызывает дегрануляцию тучных клеток от сдвигания тканей.
- В случае недостаточной чистоты лекарственного препарата, наличия в нем добавок и других веществ, которые также могут вызвать аллергическую реакцию [7].

Постановка кожных проб является целесообразной только при реактивном, I типа, аллергических реакций. Для диагностики II-III типа следует применять только лабораторные методы, при IV типе — пластырные пробы и лабораторные методы.

На данный момент действующий приказ МЗ Украины № 432 от 03.07.2006 г. значительно ограничивает контингенты больных, которым показано проведение кожного тестирования. Оно противопоказано беременным женщинам, больным с онкозаболеваниями, туберкулезом и т.д. Однако необходимость введения парентеральных антибактериальных средств, местных анестетиков возникает и у беременных женщин, например при пневмониях, и у больных туберкулезом, и у больных онкозаболеваниями в послеоперационный период. Исходя из ситуаций, которые часто встречаются в практике и требуют оптимального решения, на наш взгляд, следует выделить абсолютные и относительные противопоказания к кожному тестированию.

Так, например, абсолютными противопоказаниями к проведению кожного тестирования могут служить:

- идентифицированная в прошлом аллергическая реакция на лекарственный

препарат или его химический аналог;

- перенесенный АШ на данное лекарство или синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона;
- наличие обострений аллергических или кожных заболеваний.

Как относительные противопоказания к кожному пробам можно рассматривать:

- острый период аллергического и любого другого средней тяжести или тяжелого заболевания; при легком течении вопрос решается индивидуально, с учетом возможных осложнений;
- беременность, период грудного кормления ребенка и первые два-три дня менструального цикла;
- отсутствие убедительного анамнеза и предварительного обследования, свидетельствующих об аллергическом характере заболевания;
- сахарный диабет, онкозаболевания, туберкулез и др.

Однако при необходимости введения лекарства больному с отягощенным или неясным анамнезом необходимо поставить пробу после исключения аллергенности препарата в лабораторных тестах.

Кожное тестирование с лекарственными препаратами, проводимое у больных туберкулезом в Винницком областном клиническом противотуберкулезном диспансере, показало его информативность, безопасность и целесообразность при условии применения стандартного набора для диагностики ЛА (производства ООО «Имунолог», г. Винница) [12].

Кожные пробы не всегда дают достоверную информацию о наличии ЛА, и их нельзя использовать при выраженных поражениях кожи, а также при АШ или возможности его развития в связи с неясным анамнезом. У детей раннего возраста, иногда у пожилых людей с ЛА кожные пробы бывают отрицательными. Поэтому лабораторные методы выявления аллергии по безопасности и возможности использования в любой период заболевания остаются предпочтительными [2, 14].

Для достоверной диагностики ЛА необходимо применение комплекса лабораторных методов. Перечень этих методов, используемых для диагностики различных типов иммунологических реакций, которые обеспечивают возможную ЛА, регламентируется приказом МЗ Украины № 432 от 03.07.2006 г. Они показаны:

- больным с отягощенным аллерго-анамнезом: при АШ, если анамнез неясен (больной не помнит, на какой препарат был шок или тяжелая токсидермия) или его невозможно собрать (бессознательное состояние), и необходимости лекарственной терапии;
  - при непереносимости лекарств у детей раннего возраста и взрослых, когда кожные пробы непоказательны или отрицательны на гистамин;
  - при обширных поражениях кожи (тяжелые токсидермии) и необходимости подбора переносимых препаратов (антибиотики и др.);
  - на фоне приема антимадиаторных средств, при необходимости введения потенциально опасных лекарств и медикаментов;
  - больным с профессиональной аллергией (для постановки диагноза и трудоустройства, решения экспертных ситуаций);
  - больным с неясными случаями для диагностики, при подозрении на висцеральные формы ЛА;
  - при необходимости исключения псевдоаллергических реакций в случае необходимости введения лекарств и медикаментов больным с предрасположенностью к ним;
  - при желании больного и/или врача (перед введением лекарства, операцией и др.).
- Преимуществами лабораторной диагностики ЛА являются:
- безопасность для пациента;

- отсутствие противопоказаний;
- возможность проведения исследования в любом, в том числе раннем детском, возрасте, в период обострения, при высокой степени сенсибилизации;
- выявление реакции на большое количество препаратов за одно исследование;
- отсутствие влияния измененной реактивности кожи;
- исследование возможно на фоне лечения.

Прежде чем определить конкретный лабораторный метод специфической аллергологической диагностики, необходимо выявить особенности иммунологического механизма реализации аллергической реакции у пациента. С этой целью врач-аллерголог анализирует анамнез, клинические проявления заболевания в прошлом и настоящем, чтобы определить круг предполагаемых аллергенов и тип иммунологических реакций. Выявляя клинические симптомы или синдромы, клиницист относит их к определенному типу аллергических реакций, участники которых (например, IgE-общий и специфический при аллергических реакциях I типа) должны быть установлены лабораторными методами [2, 8, 11, 14].

Существующие лабораторные методы выявляют только состояние сенсибилизации, то есть свидетельствуют об измененной реакции иммунной системы больного на конкретный аллерген. Поскольку они характеризуют только иммунные нарушения, а не реакцию всего организма, результаты лабораторной диагностики не могут служить единственным доказательством того, что именно данный препарат может вызвать лекарственную аллергическую реакцию.

Кроме того, большинство лабораторных методов, предлагаемых для диагностики ЛА, трудоемки и, к сожалению, не выполняются в условиях большинства лабораторий лечебных учреждений.

При оценке результатов обследования всегда следует помнить, что при положительном лабораторном тесте у больного возможна реакция на испытуемый препарат, следовательно, необходима его замена. В случае отрицательных тестов (особенно если ставится один) возможность реакции не исключается.

У больного с высоким уровнем сенсибилизации, а также при невозможности оценить кожную пробу на лекарственное средство (отрицательная реакция на гистамин или положительная — на тест-контрольную жидкость), при сомнительном анамнезе, который не исключает, но и не подтверждает возможной аллергической реакции на лекарственный препарат или, если состояние пациента не позволяет выяснить анамнез и провести кожное тестирование, но существует потребность в парентеральном введении лекарственных препаратов, которые подлежат обязательному кожному тестированию, рекомендуется проведение провокационных проб, которое возможно при отрицательных результатах кожного и лабораторного тестирования с лекарственным препаратом.

На данном этапе методики проведения провокационных проб не закреплены нормативными документами Министерства здравоохранения Украины. Однако в медицинской литературе описаны различные способы их проведения: сублингвальные и оральные — при назначении таблетированных форм лекарственных препаратов, а также применение провокационных проб при необходимости внутримышечного и внутривенного введения лекарств.

Провокационные сублингвальные и оральные (полоскательные) пробы проводятся врачом-аллергологом или врачом любой специальности в кабинете, оборудованном для оказания неотложной помощи, в условиях реанимационной готовности.

Для диагностики аллергии на таблетированные формы лекарственных препаратов рекомендуется сублингвальный тест. Методика его проведения следующая. Под язык больной кладет 1/4 или 1/8 таблетки лекарственного препарата или 1/4 терапевтической дозы разведенного препарата, нанесенного на кусочек сахара, и удерживает его не глотая. Проба положительная, если через 5-15 мин возникает отек губ, языка, зуд кожи, жжение, саливация и другие симптомы аллергии. При этом необходимо удалить остатки аллергена, промыть полость рта водой, принять антигистаминный препарат или принять терапевтические меры согласно протоколам в соответствии с клиническими проявлениями.

Полоскательный тест по А.Д. Адо (тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов в полости рта) выполняется по методике, приведенной в литературных источниках; показал высокую достоверность и безопасность, а также небольшую себестоимость [10].

Из парентеральных провокационных тестов в медицинской литературе наиболее часто рекомендуют проводить дозированную провокацию: внутрикожный и внутривенный способы. Начальная доза при проведении дозированного провокационного теста составляет 1% терапевтической с последующим двукратным повышением дозы каждые 15-30 мин при гиперчувствительности немедленного типа и через 24-48 ч при гиперчувствительности замедленного типа. После каждого введения лекарственного препарата за пациентом наблюдают не менее 20 мин. При отсутствии аллергической реакции доводят суммарную дозу до терапевтической.

Провокационные тесты требуют много времени и осторожности ввиду возможности развития тяжелых системных реакций. Тест с дозированной провокацией необходимо проводить в условиях реанимационной готовности.

Противопоказания к провокационным тестам:

- острый период любого аллергического заболевания;
- перенесенный в прошлом АШ на этот лекарственный препарат или на лекарственный препарат с общими химическими детерминантами;
- декомпенсированные болезни сердца, почек, печени;
- тяжелые формы эндокринных заболеваний;
- беременность;
- возраст до 6 лет.

Медицинские литературные источники для профилактики истинных и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты при необходимости экстренного оперативного вмешательства, экстракции зуба, введения рентгенконтрастных веществ пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом или при невозможности его собрать и провести кожное тестирование, рекомендуют проводить премедикацию: за час до медицинского вмешательства ввести внутривенно капельно 4 (8) мг дексаметазона или 30 (60) мг преднизолона на физиологическом растворе и клемастин (2 мл) на физиологическом растворе или 5% глюкозе. Премедикацию также можно проводить внутримышечно или перорально в зависимости от информации, полученной при сборе анамнеза. Дальнейшее введение лекарственных препаратов проводят в условиях реанимационной готовности [4].

При невозможности отмены лекарственного препарата, к которому развилась аллергическая реакция, например к инсулину при сахарном диабете, необходимо проводить десенсицизацию. Однако эту процедуру должен проводить подготовленный врач-аллерголог в условиях реанимационной готовности.

На данном этапе специалисты Ассоциации аллергологов Украины в соответствии с решениями III съезда аллергологов (г. Одесса, 2011) под руководством председателя ассоциации профессора

Б.М. Пухлика, с учетом накопленного личного опыта и мировой практики дорабатывают основные положения по диагностике и профилактике ЛА, которые должны войти в новую редакцию отечественных протоколов оказания медицинской помощи при аллергической патологии.

### Лечение

По характеру проявлений и возможным последствиям даже легкие случаи лекарственных аллергических реакций потенциально представляют угрозу жизни больного. Это связано с возможностью быстрой генерализации процесса в условиях относительной недостаточности проводимой терапии, ее запаздыванием по отношению к прогрессирующей аллергической реакции. Склонность к прогрессированию, утяжелению процесса, возникновению осложнений – характерная черта аллергии вообще, но особенно лекарственной.

С этих позиций терапия ЛА – это комплекс неотложных мероприятий, включающих различные средства в зависимости от тяжести процесса и наличия специфических и неспецифических осложнений и синдромов.

**!** Как правило, при всех проявлениях ЛА необходимо отменить все ранее применявшиеся препараты, так как и в случаях кажущейся очевидности причины – реакция на непосредственно введенный препарат – возможно, что она явилась следствием ранее принятого внутрь препарата или введенного даже несколько дней назад. Поэтому оставляют только препараты, необходимые по жизненным показаниям (инсулин – больному диабетом, антибиотик – при сепсисе и т.д.).

У больных с ЛА нередко бывает пищевая аллергия. Поэтому им необходима основная гипоаллергенная диета, в которой ограничиваются углеводы и исключаются все продукты крайних вкусовых ощущений (соленое, кислое, горькое, сладкое), а также копчености, специи и др. При наличии пищевой аллергии назначается элиминационная диета. Показано обильное питье воды и чая, но не сложных окрашенных напитков (возможна аллергия к красителям).

В ряде случаев требуется срочно решать вопрос о возможности использования тех или иных препаратов. Такую оценку целесообразно проводить начиная с лабораторных тестов. Принципы неотложной помощи при каждом клиническом проявлении ЛА описаны отдельными протоколами в приказе МЗ Украины № 432 от 03.07.2006 г.

Место и длительность лечения ЛА определяются тяжестью ее клинических проявлений. Так, все тяжелые проявления ЛА (лекарственный АШ, тяжелые острые токсико-аллергические реакции – синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона) следует лечить в условиях реанимационного или токсикологического отделений. Тяжелые и средней тяжести кожные проявления ЛА могут лечиться в условиях аллергологического стационара, легкие кожные проявления возможно купировать в условиях дневного аллергологического стационара, медикаментозный ринит, приступ бронхоспазма, который был устранен, может лечиться амбулаторно [9].

### Профилактика

Индивидуальные меры профилактики ЛА должны осуществляться непосредственно лицами, которые принимают лекарственный препарат. Больные должны быть нацелены на наличие у них ЛА на какой-либо препарат, информировать врача при назначении фармакотерапии об имеющейся аллергической реакции на лекарственное средство и ее проявление. При назначении больному какого-либо нового лекарственного препарата он должен ознакомиться с его химической формулой и

составом при покупке лекарства. Тщательная регистрация случаев ЛА в медицинской документации больного – пометка на титульном листе амбулаторной карты и информация больного, отказ от самолечения должны исключить возможность повторного возникновения у него ЛА.

Профилактические мероприятия (первичные и вторичные) по предупреждению ЛА, которые должны проводиться медицинскими работниками, заключаются в следующем.

Первичные включают:

1. Изучение медицинской информации о побочных действиях лекарственных препаратов, в том числе аллергических, и методах их лечения.

2. Формирование у пациентов грамотного отношения к лекарственным препаратам частого применения, особенно к безрецептурным формам.

3. Активное информирование населения с помощью средств массовой информации о возможных осложнениях лекарственных препаратов.

4. Своевременное выявление и регистрирование побочных действий лекарственных препаратов.

Для проведения вторичных профилактических мероприятий необходимо:

1. Тщательно собирать и анализировать аллергологический и фармакологический анамнез пациента.

2. Перед назначением лекарственного препарата получить письменное информированное согласие на проведение лечения и кожного тестирования. Если возникает необходимость в назначении фармакотерапии больному, который по разным причинам не может дать этого согласия, такое согласие следует получить от его близких родственников или осуществить комиссионное назначение лекарственных препаратов или диагностических процедур.

3. Не допускать, без особой необходимости, полипрагмазии.

4. Быть информированным об основном действующем веществе лекарственного препарата для профилактики перекрестного действия лекарств.

5. Рекомендовать пациенту принимать разные медикаменты с интервалом не менее 1,5 ч для снижения риска взаимодействия лекарственных препаратов.

6. Не допускать назначения коктейлей из лекарственных препаратов при их внутривенном, внутримышечном и подкожном введении.

7. Осторожно назначать пролонгированные и поликомпонентные препараты.

8. Учитывать наличие у больного аллергических, грибковых заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, что или способствует повышенной вероятности сенсибилизации к лекарственному препарату, или создает условия для тяжелого течения побочных реакций на лекарственный препарат.

9. При лечении больных с ЛА отдавать преимущество пероральному введению лекарственного препарата перед парентеральным, при физиотерапевтическом лечении – дистанционным методом физиотерапии без применения фармпрепаратов.

10. Парентеральное введение лекарственных препаратов следует проводить только в манипуляционных кабинетах, оборудованных для оказания неотложной помощи при АШ.

11. При назначении фармакотерапии доза лекарственного препарата должна соответствовать возрасту и весу больного.

12. При необходимости инструментального обследования пациента с ЛА по возможности заменять рентгенологические исследования с контрастными веществами на УЗИ и др. [10, 11].

Немаловажное значение имеет и организаторская работа специалистов-аллергологов по диагностике и профилактике ЛА. Известно, что существенные проблемы возникают у стоматологов при попытке применения местных анестетиков

во время проведения лечебных мероприятий. С учетом увеличения количества частнопрактикующих стоматологов проблема проведения своевременной диагностики ЛА становится очевидной. Для того чтобы унифицировать алгоритм оказания неотложной и плановой стоматологической помощи населению врачами-стоматологами лечебных учреждений всех форм собственности, Главным управлением здравоохранения при Луганской облгосадминистрации был разработан приказ, регламентирующий порядок диагностики ЛА к местным анестетикам и оказания всех видов стоматологической помощи больным с аллергией к местным анестетикам в анамнезе и тем, у которых были получены положительные кожные пробы с местными анестетиками. Этот порядок помог организовать работу врачей разных стоматологических учреждений на оказание помощи больным с аллергией на местные анестетики, согласовать действия стоматолога, анестезиолога, аллерголога и лаборанта при выборе метода обезболивания в зависимости от экстренности стоматологического вмешательства, а также определил место оказания такой помощи.

\*\*\*

**Несмотря на продолжающуюся кропотливую работу по изучению ЛА, тщательному и повсеместному внедрению ее диагностики и профилактики, она продолжает оставаться важной интегративной проблемой лечения лекарственными препаратами у врачей разных медицинских специальностей и требует усилий многих специалистов для ее решения. Настороженность медицинских работников относительно возможности развития ЛА, их инициативная просветительская работа с населением, соблюдение приказов по диагностике и профилактике ЛА, своевременная регистрация случаев ЛА, знание принципов работы с такими больными и методов оказания неотложной помощи при лекарственном АШ, оснащение всех медицинских подразделений, работающих с лекарственными препаратами, средствами для диагностики ЛА и оказания неотложной помощи при ее возникновении, своевременное информирование государственного фармцентра о препаратах, вызвавших побочные действия, в том числе и аллергические реакции, помогут снизить частоту и тяжесть проявлений ЛА, повысить эффективность ее диагностики и лечения.**

### Литература

1. Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия и перекрестные аллергенные свойства препаратов. Справочник / Л.А. Горячкина, Г.А. Барышников, С.В. Тихомиров и др. – М., 1998. – 79 с.
2. Зайков С.В. Методы диагностики аллергических заболеваний / С.В. Зайков // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер (червень). – С. 51-53.
3. Зайков С.В. Иммунокомплексные проявления лекарственной аллергии / С.В. Зайков, Э.Н. Дмитриева // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. – 2010. – № 1 (30). – С. 40-49.
4. Клиническая аллергология / под ред. Р.М. Хаитова / Москва: МЕДпрессинформ, 2002. – 623 с.
5. Мурзич А.В. Лекарственная аллергия / А.В. Мурзич, М.А. Голубев, А.Д. Кручинин // Южно-Российский медицинский журнал. – 1999. – № 2-3.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 432 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги із спеціальності «Алергологія».
7. Новиков Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков. – М.: Нац. Академия микологии, 2001. – 330 с.
8. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия. – Киев: Здоров'я, 1989. – 96 с.
9. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия – актуальная проблема современной медицины / Б.М. Пухлик, С.В. Зайков // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 256. – С. 11-21.
10. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний / Руководство для практикующих врачей под общ. ред. Р.М. Хаитова, Н.И.Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. – М.: Литтерра. – Т. XVI. – 2007. – С. 300-310.
11. Степанова Е.В. // www.lvrach.ru/2009/04/tb20391.
12. Тхоровський М.А. Медикаментозна алергія – актуальна проблема охорони здоров'я / М.А. Тхоровський // Здоров'я України. – 2008. – Тематичний номер (лютий). – С. 61.
13. Bush W.H., Swanson D.P. // Radioccontrast. Immunol. Allergy Clin. North. Am. – 1995. – Vol. 15. – P. 597-612.
14. Patterson R. Allergic diseases. Diagnosis and management / R. Patterson, L.C. Grammer, P.A. Greenberger. – Lippincott: Raven, 1977. – 634 с.