

# Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии

Это руководство посвящено сложной проблеме, с которой сталкиваются врачи в повседневной практике, – диагностике и лечению медикаментозной аллергии.

Рутинные и валидированные тесты для определения виновного лекарственного средства еще не доступны, однако накоплен большой объем знаний в клинических центрах, в которых наблюдают огромное количество пациентов с неблагоприятными реакциями при применении различных групп препаратов, в частности β-лактамов, нейромышечных блокаторов, ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков и опиатов. Значительный опыт необходим для выбора тактики лечения, проведения провокационных тестов и интерпретации результатов диагностических процедур. Для некоторых препаратов (например, не-β-лактамов антибиотиков, инсулина, красителя патентованного синего, плазмозаместителей) опубликованных данных недостаточно и/или обследовано мало пациентов.

В каждом случае подход к оценке и лечению должен быть индивидуальным. В связи с указанными причинами лечение пациентов с медикаментозной аллергией лучше проводить в специализированных центрах с достаточным опытом, регулярным ведением пациентов с комплексной патологией и возможностью проводить кожные и другие провокационные тесты. В этом документе представлен общий обзор исследований по медикаментозной аллергии и руководство по ее лечению в зависимости от того, какой группой препаратов вызвана аллергия. В ходе разработки этих руководящих принципов были проведены Интернет-консультации со всеми членами Британского общества аллергологов и клинических иммунологов (British Society for Allergy and Clinical Immunology, BSACI), замечания и предложения которых были внимательно рассмотрены Комитетом по стандартам медицинской помощи (Standards of Care Committee, SOCC). В случае недостаточности доказательств рекомендации основывали на консенсусе экспертов комитета.

## Определение

Эксперты ВОЗ дают следующее определение побочных реакций лекарственных средств (ПРЛС): «выраженная вредная для организма или нежелательная реакция, возникающая в результате вмешательства и связанная с использованием лекарственных или диагностических средств, которая свидетельствует о возможности возникновения опасности при назначении препарата в будущем и требует применения профилактических мер или специального лечения, или изменения режима дозирования, или отмены препарата».

Классификация и расследование ПРЛС является сложной задачей, поскольку механизмы, лежащие в основе возникновения ПРЛС при применении большинства препаратов, не изучены. Для практического удобства ПРЛС можно разделить на реакции, которые могут возникнуть у любого пациента (тип А), и реакции, возникающие только у восприимчивых лиц (тип В). В этом документе термин «медикаментозная аллергия» был применен к ПРЛС с установленным иммунологическим механизмом возникновения. Тем не менее этот механизм при первичном обследовании больного врачом не всегда может быть установлен на основании истории болезни, следовательно, разделение на аллергические и неаллергические реакции требует соответствующего изучения. Следует отметить, что ПРЛС отличаются от побочных явлений при применении лекарственных средств, которые включают реакции, вызванные непреднамеренным ошибочным назначением или употреблением препаратов. Истинные реакции гиперчувствительности являются иммуноопосредованными, их классификация по Джеллу и Кумбсу (2007) представлена в таблице 1. Совсем недавно классификация реакций гиперчувствительности замедленного типа (IV тип) была пересмотрена и дополнена

включением лекарственноиндуцированной экзантемы. Данная классификация – это попытка соотнести клинику с основным механизмом возникновения реакции в зависимости от Т-клеточного подтипа. Медикаментозная аллергия возникает после предварительного воздействия (сенситизации) того же или перекрестно реагирующего аллергена в дозе, переносимой большинством людей, хотя пациенты не всегда сообщают о предыдущем контакте с препаратом. Симптомы обычно возникают при последующих курсах лечения и обусловлены различными механизмами, многие из которых еще предстоит определить.

Факторы риска развития ПРЛС представлены в таблице 2. Важнейшим из них является наличие в анамнезе реакции на это же или сходное соединение. Парентеральное и топическое применение чаще всего приводит к сенситизации (сенситизации). Прием высокой разовой дозы реже обуславливает сенситизацию, чем длительный или частый. При применении рентгенконтрастных веществ у женщин на 35% выше частота нежелательных кожных реакций и вдвое выше – анафилактических. Лица средних лет больше склонны к возникновению реакций, чем младенцы и пожилые люди. Предрасположенность к атопии не приводит к увеличению вероятности реакции, но может способствовать возникновению более тяжелых аллергических реакций. Белки, высокомолекулярные пептиды (> 1 кДа) и препараты, которые могут связываться с сывороточными белками (гаптенизация), чаще вызывают IgE-опосредованные реакции. Генетический полиморфизм по HLA может обуславливать склонность к лекарственной гиперчувствительности. Вирусные инфекции, например ВИЧ-инфекция, герпес и

инфекционный мононуклеоз, ассоциируются с повышением вероятности лекарственных реакций. Такие состояния, как муковисцидоз, связаны с повышенным риском реакций на антибиотики в связи с повторным применением данных препаратов у этих больных. Ацетилсалициловая кислота и НПВП могут обострить хроническую крапивницу, а ингибиторы АПФ – усугубить ангионевротический отек у предрасположенных лиц. В таблице 3 перечислены некоторые препараты, метаболизм которых нарушается при генетических болезнях.

## Клинические формы медикаментозной аллергии

В таблице 4 представлены клинические формы иммунологических и неиммунологических ПРЛС. Наиболее часто аллергические реакции вызывают пенициллины и другие β-лактамы, не-β-лактамы антибиотиков, нервно-мышечные блокаторы, средства для наркоза, латекс, местные анестетики, ацетилсалициловая кислота/НПВП, ингибиторы АПФ, плазмозаместители (желатин, декстран), инсулин, гепарин, опиаты, вакцины, рентгенконтрастные средства, хлоргексидин, повидон йод и кортикостероиды.

Медикаментозные аллергические реакции могут сопровождаться проявлениями со стороны одного или нескольких органов, но чаще всего поражается кожа.

## Ангионевротический отек и острые системные реакции

В большинстве случаев пенициллин, мышечные релаксанты, инсулин и другие гормоны вызывают IgE-опосредованные реакции, в то время как опиаты, ингибиторы АПФ, НПВП, рентгенконтрастные вещества и плазмозаместители обуславливают ангионевротический отек и анафилаксию, механизм развития которых не является

Таблица 1. Классификация медикаментозной аллергии/реакций гиперчувствительности по иммунологическим механизмам (по Джеллу и Кумбсу, Пихлеру, Посадасу и Пихлеру, 2007)

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Методы исследования
I	IgE-опосредованный, реакция немедленного типа	Крапивница*, ангиоотек*, анафилаксия*, бронхоспазм*	Прик-тест Внутрикожная проба Определение специфического IgE Провокационная проба с препаратом
II	IgG/M-опосредованные цитотоксические реакции	Анемия, цитопения, тромбоцитопения	Развернутый анализ крови/проба Кумбса
III	IgG/M-опосредованные иммунокомплексные реакции	Васкулит, лимфаденопатия, лихорадка, артропатия, сыпь, сывороточная болезнь	Определение компонентов системы комплемента C3, C4, АНА, АНЦА, ПП, МЭ, гистологическое исследование, РОГК
IVa	Th <sub>1</sub> -клетки активируют моноциты и макрофаги посредством выработки ИФН-γ и ФНОα	Контактный дерматит, буллезная экзантема	Патч-тесты
IVb	Th <sub>2</sub> -клетки вызывают эозинофильное воспаление посредством выработки ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13, эотаксина	Макулопапулезная и буллезная сыпь и т.д.	Патч-тесты
IVc	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> цитотоксические Т-клетки поражают цель посредством выработки перфорина, гранзимы В, экспрессии Fas-лиганда	Контактный дерматит, макулопапулезная, пустулезная и буллезная экзантема и т.д.	Патч-тесты
IVd	Т-клетки привлекают и активируют нейтрофилы посредством выработки CXCL-8 (ИЛ-8), GM-KCФ	Пустулезные ксантоматомы	Патч-тесты

\*Также могут быть неиммунологически-опосредованной. АЯА – антиядерные антитела, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПП – печеночные пробы, МЭ – определение концентрации мочевины и электролитов, РОГК – рентгенография органов грудной клетки, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, ФНОα – фактор некроза опухоли α, GM-KCФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Таблица 2. Факторы риска развития ПРЛС

Факторы, связанные с особенностями пациента	
Возраст	У лиц средних лет чаще, чем у детей и пожилых пациентов
Пол	У женщин чаще, чем у мужчин
Генетические характеристики	Атопия может способствовать предрасположенности к более серьезной реакции Генетический полиморфизм
Сопутствующие заболевания	ВИЧ, инфицирование вирусом герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, муковисцидоз (из-за частого использования антибиотиков)
Иммунный статус	Реакция на применение лекарственных средств в анамнезе или положительный кожный тест на препараты
Факторы, связанные с особенностями лекарственных средств	
Химические характеристики лекарственных средств	β-лактамы соединения, миорелаксанты, рентгенконтрастные вещества, НПВП являются наиболее частой причиной Высокомолекулярные соединения или являющиеся гаптенем лекарственные средства более иммуногенны
Путь поступления в организм	При топическом применении, чаще чем при парентеральном/пероральном
Дозы	Частое или длительное применение

Таблица 3. Препараты, метаболизм которых нарушается при генетических болезнях

Генетическое заболевание	Препараты, которых следует избегать
Злокачественная гиперпирексия	Средства для ингаляционной анестезии, суксаметоний
Дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы	Дапсон (и другие сульфоны), нитрофурантоин, метиленовый синий, примахин, фторхинолоны, сульфаниламиды С осторожностью: ацетилсалициловая кислота, хлорохин, менадион, хинидин, хинин
Порфирия	Амфетамины, анаболические стероиды, антидепрессанты, некоторые антигистаминные ЛС, барбитураты, отдельные бензодиазепины, цефалоспорины, некоторые оральные контрацептивы, диуретики, производные спорыньи, соли золота, заместительная гормонотерапия, прогестагены, сульфаниламиды, препараты сульфанилмочевины
Дефицит псевдохолинэстеразы	Суксаметоний
Медленные ацетиляторы	Прокаиамид, гидралазин, сульфасалазин
Дефицит TPMT (тиопуриин-5-метилтрансферазы)	Азатиоприн (костномозговая токсичность)

IgE-опосредованным, хотя в некоторых случаях отмечается дегрануляция тучных клеток. Парентеральное введение чаще всего вызывает тяжелую реакцию, в том числе анафилаксию. О пенициллине как причине смертельных ПРЛС сообщают в 75% случаев. Однако в исследовании по изучению причин лекарственно-индуцированной анафилаксии в Великобритании было показано, что только 12 из 67 фатальных реакций вызваны антибиотиками: 6 из 12 обусловлены введением первой дозы цефалоспоринов, у четверых из этих больных ранее возникли реакции на применение пенициллинов.

#### Кожные реакции

Около 30% ПРЛС манифестируют кожными проявлениями, которые встречаются у 2-3% госпитализированных больных. Существует множество видов кожной сыпи, дифференциальная диагностика которой

для врача, не являющегося дерматологом, представляет сложную задачу. В связи с этим рациональный подход основан на понимании основных иммунологических механизмов, лежащих в ее основе. Например, при острой крапивнице могут возникать эритематозные волдыри и другие явления, проходящие в течение 2-12 ч. Крапивница, в основе которой лежат IgE-опосредованные механизмы, возникает быстро, если в прошлом больной принимал виновный препарат, но не ранее 7-14 дней после начала первого курса лечения. Крапивница, обусловленная не-IgE-опосредованными механизмами, которая возникает при применении, например, ацетилсалициловой кислоты, НПВП, опиатов, ванкомицина или фторхинолонов, может развиться после первого приема препарата.

Клинически T-клеточные реакции IV типа могут протекать похоже. Чаще всего они

возникают в результате применения антибиотиков, противосудорожных, противотуберкулезных препаратов, ингибиторов АПФ и НПВП. Так называемая токсическая эритема может напоминать уртикарные волдыри, но в ее основе лежит T-клеточная гиперчувствительность замедленного типа. Кроме того, ее длительность составляет несколько дней, а не часов, а проявления возникают через 2-4 дня после начала применения препаратов. Макулопапулезная сыпь, обусловленная T-клеточными механизмами, характеризуется симметричностью и склонностью к слиянию, но не распространяется на ладони и подошвы. Эти поражения могут возникнуть у пациентов с хроническими вирусными инфекциями и регрессировать спонтанно даже при постоянном применении виновных препаратов.

Ранее мультиформная эритема рассматривалась в качестве составляющей целого

спектра более серьезных поражений слизистых оболочек (ССД) и кожных покровов, протекающих с образованием пузырьков, которые, распространяясь на большую площадь, приводят к развитию токсического эпидермального некролиза. Однако в настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой в зависимости от особенностей поражения и степени отслоения эпидермиса при мультиформной эритеме это клинически разные состояния. Мультиформная эритема начинается с циркулярной сыпи на ограниченной площади и распространяется с конечностей на лицо и туловище, захватывая ладони и подошвы. Первоначально поражения вызывают ощущение жжения или боли, но не зуд. Поражения отличаются от крапивницы и токсической эритемы тем, что при мультиформной эритеме они темно-красные в центре. Буллезная форма мультиформной эритемы характеризуется ограниченностью повреждений, пузыри поражают менее 10% поверхности тела. При ССД возникает распространенная эритема или пурпура либо ограниченные атипичные плоские высыпания и пузыри на площади менее 10% поверхности тела. При перекрестном ССД/ТЭН поражения подобны таковым при ССД, но развиваются они на площади 10-30% поверхности тела. ТЭН может проявляться такой же сыпью, как и при перекрестном синдроме, но отслоение эпидермиса >30%; другой вариант ТЭН характеризуется отсутствием «пятен» при отслоении эпидермиса, затрагивающим >10% поверхности тела. Более тяжелые синдромы могут представлять угрозу для жизни, поэтому следует немедленно прекратить прием препарата. Кожный некролиз обусловлен массивным апоптозом клеток эпидермиса, который очень трудно остановить. При подозрении на это состояние, пока проявления не стали необратимыми, следует поместить больного в блок, где работает опытный, специально обученный персонал, как правило, в отделение интенсивной терапии – при отсутствии такового в ожоговое отделение.

Кроме того, к T-клеточному типу гиперчувствительности относят стойкую лекарственную эритему и острый генерализованный экзантематозный пустулез. При фиксированной лекарственной эритеме красные или коричневатые циркулярные поражения развиваются на одном и том же (фиксированном) участке после каждого контакта с виновным препаратом. Иногда они могут быть очень обширными и даже пузырчатыми, что приводит к ошибочному диагнозу ССД/ТЭН. При этом системные проявления, как правило, отсутствуют и прогноз более благоприятный. Наиболее частыми виновниками являются фенолфталеинсодержащие слабительные, НПВП, антибиотики и сульфаниламиды. Пока не ясно, почему лекарственно-специфические T-клетки памяти поселяются в пораженных участках кожи. При остром генерализованном экзантематозном пустулезе возникает распространенная сыпь, представленная тонкостенными пустулами на эритематозном основании. Из лекарственно-специфических T-клеток высвобождается большое количество ИЛ-8, который вызывает образование стерильных пустул, содержащих нейтрофилы.

К проявлениям реакций II типа относятся пузырчатка и пемфигоид – аутоиммунные заболевания, характеризующиеся возникновением пузырей. При этом специфические аутоантитела поражают различные компоненты межклеточных образований эпидермиса (пузырчатка) или дермоэпидермальной базальной мембраны (пемфигоид).

Пурпура/петехиальная сыпь может свидетельствовать о васкулите (гиперчувствительность III типа по Джеллу и Кумбсу), что требует проведения углубленного обследования, включая определение количества тромбоцитов, функции почек, уровня С3/С4, АЯА и изучение кожных биоптатов.

В некоторых случаях кожные реакции возникают в результате применения препаратов, которые впоследствии могут хорошо переноситься. Например, высокая частота возникновения сыпи описана у больных мононуклеозом, которые принимают амоксициллин/ампициллин, также кожные реакции встречаются чаще у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих ко-тримоксазол.

Продолжение на стр. 20.

Таблица 4. Клинические формы иммунологических и неиммунологических ПРЛС

Системные реакции	
Анафилаксия	Антибиотики, нервно-мышечные блокаторы, препараты для наркоза, рентгенконтрастные вещества, рекомбинантные белки (например, омализумаб), препараты витаминов группы В для внутривенного применения (например, тиамин), экстракты аллергенов
Сывороточная болезнь	Антибиотики, аллопуринол, тиазиды, пиразолон, вакцины, фенитоин
Люпоидные реакции	Прокаинамид, гидралазин, изониазид, миноциклин, хлорпромазин, инфликсимаб, этанерцепт, β-лактамы, пропранолол, стрептокиназа, сульфаниламиды, НПВП
Склеродермоидные реакции	Блеомицин
Микроскопический полиангиит	Амфетамины
DRESS-синдром, называемый также синдромом медикаментозной гиперчувствительности (drug hypersensitivity syndrome, DHS)	Противосудорожные препараты (в частности, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), аллопуринол, сульфаниламиды, дапсон, миноциклин, соли золота, стронция ранелат
ТЭН	Противомикробные препараты: сульфаниламиды, невирапин Противосудорожные препараты, НПВП, аллопуринол, кортикостероиды, моксифлоксацин
ССД	Противомикробные препараты: сульфаниламиды, невирапин Противосудорожные агенты, аллопуринол, кортикостероиды, карбамазепин, модафинил, НПВП (особенно пироксикам) с наивысшим риском в начале курса терапии, ламотригин, фенитоин, миноциклин
Органоспецифические реакции	
Кожные	
Крапивница/ангиоотек	Антибиотики, рекомбинантные белки (например, омализумаб), ингибиторы АПФ, противосудорожные препараты, НПВП, нервно-мышечные блокаторы, салицилаты, статины, наркотические анальгетики, противогрибковые азолы
Листовидная пузырчатка ( <i>pemphigus foliaceus</i> )	Пеницилламин
Пурпура	НПВП, сульфаниламиды, аллопуринол, карбамазепин, варфарин, кортикостероиды, миноциклин, фенобарбитал
Макулопапулезная сыпь	Ампициллин, другие антибиотики и препараты
Контактный дерматит	Топические антибиотики, топические антигистаминные средства, кортикостероиды, вспомогательные вещества (например, парабены)
Фотодерматит	Гризеофульвин, сульфаниламиды, тетрациклин, амиодарон, изотретиноин, фуроземид, все антипсихотические препараты, барбитураты, ингибиторы АПФ, нифедипин, пироксикам
Острый генерализованный экзантематозный пустулез ( <i>acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP</i> )	Антибиотики (например, β-лактамы, макролиды, цефалоспорины, тетрациклин), противогрибковые (например, гризеофульвин, нистатин, итраконазол), ацетилсалициловая кислота, парацетамол, аллопуринол, блокаторы кальциевых каналов
Фиксированная лекарственная эритема ( <i>fixed drug eruption, FDE</i> )	Противомикробные препараты (например, сульфаниламиды и тетрациклиновые антибиотики), НПВП (например, ибупрофен), парацетамол, ацетилсалициловая кислота, седативные препараты (например, барбитураты, бензодиазепины), фенолфталеин, дапсон, гиосцина бутилбромид, цитокины, химиотерапевтические средства, противосудорожные препараты, психотропные вещества, амиды местных анестетиков
Мультиформная эритема	Карбамазепин, фенитоин, абакавир
Нефрогенный системный фиброз	Гадолиний-содержащие рентгенконтрастные вещества
Легочные	
Астма	Ацетилсалициловая кислота/НПВП, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, опиаты
Кашель	Ингибиторы АПФ
Интерстициальный пневмонит	Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, препараты золота, пеницилламин, нитрофурантоин, НПВП, амиодарон, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, фенитоин, гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор
Легочная эозинофилия	НПВП, пенициллин, миноциклин, нитрофурантоин, метотрексат, сульфасалазин, амиодарон, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, фенитоин, блеомицин, сульфаниламиды, йодсодержащие рентгенконтрастные вещества
Организирующая пневмония	Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, амиодарон, β-блокаторы, карбамазепин
Печеночные	
Холестатический гепатит	Фенотиазины, карбамазепин, эритромицин, противотуберкулезные препараты
Гепатоцеллюлярный гепатит	Метилдопа, галотан, изониазид, препараты золота, аллопуринол
Почечные	
Интерстициальный нефрит	Метициллин, НПВП, сульфаниламиды, ингибиторы протонной помпы
Мембранозный нефрит	Препараты золота, пеницилламин, ингибиторы АПФ, НПВП, циклоспорин, гентамицин
Гематологические	
Гемолитическая анемия	Пенициллин, цефалоспорины, мефенамовая кислота, метилдопа
Тромбоцитопения	Гепарин, хинин, сульфаниламиды, цефалоспорины, тиазиды, соли золота
Нейтропения	Пенициллин, цефалоспорины, противосудорожные препараты, тиаурацилы, соли золота
Кардиологические	
Клапанный порок	Эрготамин, агонисты допамина (каберголин, перголид)
Костно-мышечные/неврологические	
Полимиозит	Тиаурацилы
Миастения	Пеницилламин
Асептический менингит	НПВП, противомикробные препараты, вакцины

R. Mirakian, P.W. Ewan, S. R. Durham

# Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии

Продолжение. Начало на стр. 18.

Это свидетельствует о том, что для некоторых медикаментозных реакций наличие системной вирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса (вирус Эпштейна-Барр) или ВИЧ, может выступать в качестве триггера. Не известно, являются ли триггером ПРЛС продукты питания и физические нагрузки.

## Респираторные реакции

Участие дыхательных путей в лекарственно-индуцированной анафилаксии может проявляться в виде отека гортани, приводящего к обструкции верхних дыхательных путей или бронхов либо обоих отделов респираторного тракта. Ингибиторы АПФ обуславливают возникновение ангионевротического отека, вероятно, в результате снижения инактивации брадикинина. Треть всех приобретенных ангионевротических отеков, с которыми пациенты госпитализируют в больницы скорой помощи, вызвана применением ингибиторов АПФ. Астма и ринит у восприимчивых лиц может быть результатом приема ацетилсалициловой кислоты/НПВП, которые обуславливают ингибирование циклооксигеназы-1. Кашель чаще всего является следствием лечения ингибиторами АПФ и более характерен для женщин.

Легочная эозинофилия характеризуется лихорадкой, сыпью, эозинофилией периферической крови и легочными инфильтратами, которые на рентгенограмме грудной клетки имеют вид переходных теней. Ее причиной может являться целый ряд препаратов, таких как НПВП, пенициллин, миноциклин, нитрофурантоин и сульфасалазин. Организующая пневмония, альвеолит, пневмонит и легочный фиброз также могут быть вызваны приемом препаратов (табл. 4). Интерстициальные заболевания легких с вовлечением плевры должны насторожить врача в отношении применения лекарственных средств как возможной причины.

## Другие реакции

Гепатит может быть вызван многими лекарственными, например противотуберкулезными, препаратами, фенотиазинами, карбамазепином или индометацином. Иммуноопосредованный гепатоцеллюлярный некроз был описан при применении метилдопы, галотана, аллопуринола, изониазида и солей золота.

Интерстициальные нефропатии возникают в результате применения β-лактамов антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, сульфаниламидов и НПВП.

Гемолитическая анемия может быть вызвана приемом пенициллина и метилдопы, тромбоцитопения — при применении гепарина, хинина, сульфаниламидов, тиазидов и солей золота, нейтропения — в результате лечения пенициллином, противосудорожными препаратами, тиюрацилами и солями золота.

Синдром медикаментозной гиперчувствительности, DRESS-синдром, может быть следствием терапии противосудорожными препаратами, обуславливающими опасные для жизни реакции с симптомами лихорадки, лимфаденопатии, гепатита, нефрита, ангионевротического отека и эозинофилии. DRESS-синдром также может быть вызван дапсоном, миноциклином, сульфасалазином, стронция ранелатом и аллопуринолом. Не так давно установлено, что осложнением этого синдрома является реактивация вируса герпеса (HHV6, HHV7), вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса. Подтверждением вирусной реактивации является положительный результат полимеразной цепной реакции на конкретные вирусы.

## Медикаментозная аллергия у детей Эпидемиология

Диагноз медикаментозной аллергии у ребенка часто приводит к пожизненному отказу от применения некоторых препаратов, особенно антибиотиков. Обследование ребенка — непростая задача из-за сложности проведения внутрикожных тестов. По этой причине медикаментозная аллергия обычно не подтверждена результатами соответствующих обследований, при этом врачи придерживаются тактики исключения применения подозреваемого препарата. Это приводит к гипердиагностике этой патологии. В большинстве исследований не предпринимали попыток подтвердить, что реакция носит аллергический характер, путем проведения кожных проб и/или пероральных провокационных тестов. Поэтому крайне редко встречаются сообщения о распространенности медикаментозной аллергии у детей. Согласно результатам трех больших одномоментных опросов родителей распространенность медикаментозной аллергии составляет от 2,8 до 7,5%. Однако в исследовании, в котором сообщалось о распространенности в 7,5% (108/1447), только в 4,2% (61/1447) случаев был соответствующий анамнез, свидетельствующий об аллергическом механизме возникновения реакции без подтверждения этого факта кожными пробами.

У 94% детей с достоверным анамнезом медикаментозной аллергии отмечена хорошая переносимость препаратов при проведении кожного прик-теста, внутрикожных проб или пероральной провокации. Таким образом, у многих детей может быть неоправданным пожизненное «клеимо» медикаментозной аллергии, что может привести к назначению менее эффективных и более дорогих ЛС.

В настоящее время проведено недостаточное количество исследований, посвященных медикаментозной аллергии у детей, а результаты большинства из доступных свидетельствуют только об общем количестве ПРЛС. По данным метаанализа 17 проспективных исследований, частота госпитализаций в связи с ПРЛС составляет 2,1%, из которых 39,3% обусловлены жизнеугрожающими реакциями. Частота ПРЛС у госпитализированных детей составляет 9,5% по сравнению с 1,5% случаев в общей популяции, тяжелые реакции отмечены в 12,3% случаев. Результаты ретроспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что за 10 лет наблюдения зарегистрировано незначительное количество тяжелых ПРЛС у детей, лишь 11% реакций требовали специального лечения или наносили вред организму ребенка. Легкие ПРЛС обычно связаны с применением антибиотиков, а наиболее тяжелые — противоопухолевых препаратов и антиконвульсантов. Результаты, полученные в этих исследованиях, не позволяют определить структуру реакций гиперчувствительности, хотя в целом данные свидетельствуют о том, что ПРЛС являются одной из основных причин заболеваемости у детей, обуславливающей существенные расходы бюджета системы здравоохранения. Также необходимо указать на необходимость проведения качественных проспективных исследований.

## Кожные реакции

Кожные реакции являются наиболее частыми среди всех ПРЛС. Они встречаются у 2,5% детей, получающих медикаментозное лечение, достигая 12% при применении антибиотиков. Вполне вероятно, что часть этих реакций вызвана инфекцией, а не применением антибиотика.

Аллерголог должен уметь распознавать различные клинические проявления ПРЛС, так как большинство кожных реакций не являются аллергическими по своей природе. Кожный прик-тест и внутрикожная проба могут подтвердить диагноз

IgE-опосредованной реакции немедленно-го типа, такой как крапивница/ангионевротический отек и анафилаксия, а при отсроченной интерпретации результатов внутрикожной пробы и патч-тестировании можно диагностировать гиперчувствительность замедленного типа.

Кожные пробы не показаны при реакциях III типа, сывороточной болезни и могут вызвать серьезные кожные реакции, такие как ССД, ТЭН, DRESS-синдром.

## Аллергия на β-лактамы

Пенициллины и цефалоспорины обычно назначают детям. Эти препараты чаще всего вызывают IgE-опосредованные реакции. Симптомы аллергии также могут возникать в результате инфекционного процесса или при взаимодействии между возбудителем и β-лактамом, например при инфекционном мононуклеозе. Если требуется назначение β-лактамов, то для диагностики аллергии необходимо тщательно собрать анамнез, провести кожный прик-тест и внутрикожную пробу. Детям с отрицательным результатом проб назначают пероральный провокационный тест для исключения ложноотрицательного результата кожных проб, что особенно важно при не-IgE-опосредованных реакциях. У детей, у которых диагноз аллергии на β-лактамы был исключен при проведении кожных проб и/или перорального провокационного теста, частота последующих побочных реакций на β-лактамы низкая, поэтому нет необходимости в повторных пробах.

В крупном проспективном исследовании, длившемся более 8 лет, у детей с реакцией немедленного типа на пенициллины и/или цефалоспорины в анамнезе проводили кожный прик-тест/внутрикожные пробы с ППЛ, СМД, бензилпенициллином, амоксициллином, ампициллином и некоторыми цефалоспоридами, а также *in vitro* тесты. Пероральную провокационную пробу выполняли в случае отрицательного результата кожных проб. Данные, полученные в исследовании, озадачили: у 58,3% детей результат проб оказался положительным (у 94% — на пенициллины, у 35,3% — на цефалоспорины). Несмотря на то что по техническим причинам эти результаты впоследствии были подвергнуты сомнению, исследование показало, что интерпретацию положительных результатов кожных тестов необходимо проводить с учетом анамнеза.

Структурная гомология препаратов, особенно наличие боковой цепи, может помешать в прогнозировании перекрестных реакций между пенициллинами и цефалоспоридами, которые чаще всего возникают при приеме цефалоспоринов первого поколения. Однако в каждом случае важно тщательно собрать анамнез и провести кожные тесты с виновными ЛС и препаратами, которые потенциально способны вызывать перекрестные реакции.

## Гиперчувствительность к НПВП

Несмотря на относительно частое использование НПВП у детей, в литературе можно найти всего несколько сообщений об определении чувствительности к НПВП. Частично это обусловлено сложностью проведения пероральных провокационных тестов у детей. Тем не менее разработаны протоколы проведения пероральных провокационных проб, основанные на доказательствах.

По данным обзора исследований НПВП-индуцированных кожных реакций у детей, их частота составляет от 0,3 до 7,8% в зависимости от того, участвовали ли в исследовании дети без анамнеза atopических реакций, пациенты специализированных центров или с пищевой аллергией. У детей с анамнезом atopических причин выявлен высокий риск развития кожных реакций на НПВП. Частота респираторных реакций на НПВП колебалась в разных исследованиях от 0 до 28% в зависимости от ряда факторов (например, изучаемый НПВП, возраст пациентов и т.д.). У большинства детей возникли реакции на несколько НПВП. Механизм этих реакций не связан с выработкой IgE, поэтому проведение кожного прик-теста, как правило, бесполезно. Иногда отмечают непереносимость парацетамола,

но при ее наличии она часто ассоциируется с непереносимостью НПВП.

У детей монголоидной расы, находящихся на стационарном лечении, непереносимость НПВП — вторая по частоте причина ПРЛС. В указанном исследовании непереносимость НПВП подтверждалась результатами модифицированной провокационной пробы. Оказалось, что дети с диагнозом непереносимости НПВП были старше (средний возраст 7,4 vs 4,8 года) и чаще болели бронхиальной астмой по сравнению с теми, у кого возникла реакция на антибиотики.

## Лечение

### Острая лекарственная реакция

Лечение анафилаксии должно быть незамедлительным и адекватным, при этом необходимо принять меры по предотвращению дальнейших осложнений. Основные этапы неотложной терапии:

1. Прекратить прием препарата (например, внутривенную инфузию).
2. Провести лечение острой реакции.
3. Выявить и предупредить возможные перекрестные реакции на препараты.
4. Зафиксировать в документации точные характеристики реакции и ее лечение.
5. Определить возможную безопасную альтернативу виновному препарату.
6. При необходимости рассмотреть возможность десенсибилизации (показана редко).

Для установления причины реакции пациента направляют в консультационно-диагностический центр. Необходимо быстро подобрать безопасную альтернативу подозреваемому препарату, чтобы обеспечить непрерывность лечения пациента, что в острой стадии часто гораздо важнее, чем определить виновное ЛС. В менее тяжелых случаях, когда нет альтернативы подозреваемому препарату, применяют кортикостероиды и/или антигистаминные препараты, чтобы купировать симптомы аллергии.

### Десенсибилизация

Если ПРЛС является IgE-опосредованной и нет соответствующей альтернативы подозреваемому препарату, можно провести один курс десенсибилизации. Этот метод лечения применяют редко, но его можно использовать при реакциях на пенициллин, некоторые другие антибиотики, таксаны и противоопухолевые химиотерапевтические препараты на основе платины. Десенсибилизация начинается с низкой дозы, в 10-1000 раз меньше той, которая вызывает положительную внутрикожную реакцию, постепенно увеличивая ее через определенные интервалы (каждые 20-30 мин или каждые 60-90 мин перорально), пока не будет достигнута терапевтическая доза. Следует придерживаться протокола, если таковой существует для данного препарата. Процедура может занять от 6 часов до нескольких дней в зависимости от исходной дозы, пути введения и спровоцированных симптомов, требующих внесения изменений в график дозирования. Пероральная десенсибилизация реже провоцирует тяжелую реакцию, но для некоторых препаратов, например для цефалоспоринов, может потребоваться внутривенная десенсибилизация. Этот метод не всегда приводит к желаемому результату, и достигнутое состояние десенсибилизации теряется с прекращением применения препарата.

Ацетилсалициловая кислота вызывает реакцию, не связанную с выработкой IgE, которая проявляется тяжелым бронхоспазмом, симптомами риносинусита и носовыми полипами, резистентными к другой терапии. Однако при пероральном применении препарата можно достичь переносимости (традиционно воспринимаемой как десенсибилизация), если возникнет необходимость в его назначении.

Десенсибилизация должна осуществляться в условиях стационара опытными сотрудниками при наличии оборудования для проведения реанимации. Разработан ряд протоколов для проведения десенсибилизации, например для пенициллинов.

Список литературы находится в редакции. Руководство напечатано в сокращении.

Clin Exp Allergy. 2009 Jan; 39 (1): 43-61

Перевод с англ. **Олега Мазуренко**

