

Лекарственная аллергия: клиника, диагностика и лечение

ЛА - это повышенная чувствительность организма к ЛС, в развитии которой участвуют иммунные механизмы.

Учитывая, что клинические проявления лекарственной гиперчувствительности (аллергической и неаллергической) не являются специфичными, то они кодируются соответственно медицинскому коду диагноза заболевания.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- L24.4. Контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами.
- L27.0. Лекарственная крапивница генерализованная.
- L27.1. Лекарственная крапивница локализованная.
- L50.0. Аллергическая крапивница.
- L51. Многоформная эритема.
- ◇ L51.0. Небуллезная эритема многоформная. ◇ L51.1. Буллезная эритема многоформная.
- ◇ L51.2. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). ◇ L51.8. Другая эритема многоформная.
- T78.3. Ангионевротический отек.
- T80.5. Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.
- T88.6. Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.
- T88.7. Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неуточненная.

Также применимы коды нозологий, соответствующих клиническим проявлениям.

Профилактика

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза.
- Избегать полипрагмазии.
- Способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции.
- Назначение ЛС строго по показаниям.
- Медленное введение ЛС-гистаминолибераторов (например, ванкоми-цин, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, некоторые мио-релаксанты, химиопрепараты) (С).
- Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями, введением препаратов-гистаминолибераторов рекомендуется проведение премедикации: за 30 мин-1 ч до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30- 60 мг в/м или в/в капельно на 0,9% растворе натрия хлорида; клема-стин 0,1% - 2 мл или хлоропирамин (Хлоропирамина гидрохлорид[★]) 0,2% - 1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (Глюкозы[★]) (С).
- Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования и лечебные процедуры с применением препаратов, обладающих

гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах. **Профилактика повторной аллергической реакции на ЛС:**

- не назначают ЛС и комбинированные препараты, его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию (D) (табл. 2);
- не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрестные аллергические реакции (D);
- не назначают ЛС, в состав которого входит то же самое действующее вещество, но выпускаемое под разными торговыми названиями (D);
- на титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и основные клинические проявления (D);
- необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения;
- необходимо выдавать пациенту с ЛА паспорт больного АЗ с указанием причинно-значимого ЛС, комбинированных препаратов, их содержащих, и перекрестно реагирующих ЛС (D);
- проведение десенситизации (в нашей стране этот метод не распространен):
 - 1) при невозможности замены причинно-значимого ЛС при подтвержденной ЛА, протекающей по немедленному типу (C), по замедленному типу (D);
 - 2) при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[▲]) и других НПВС у пациентов с БА и/или с полипозным риносинуситом, рефрактерным к традиционным методам лечения, а также при необходимости применения этой группы препаратов по абсолютным показаниям (D).

Скрининг

Не проводится.

Классификация

Классификация побочных реакций на ЛС:

- 1) предсказуемые побочные реакции на ЛС: токсичность, передозировка, фармакологическое действие, тератогенное действие и др.;
- 2) непредсказуемые побочные реакции на ЛС: неаллергическая врожденная гиперчувствительность (или идиосинкразия), лекарственная гиперчувствительность, которая подразделяется на аллергическую (ЛА) и неаллергическую (псевдоаллергия).

ЛА имеет разные механизмы развития (табл. 3) и клинические проявления (табл. 4).

Таблица 2. Лекарственные средства, имеющие сходные функциональные группы, отвечающие за развитие перекрестных аллергических реакций

1. ЛС, содержащие β-лактамное кольцо* Монобактам (азтреонам)	■ Все природные и полусинтетические препараты пенициллино-вого ряда (бициллин ^Р , ампициллин, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб [▲] и пр.), амоксициллин + клавулановая кислота (Амок-сиклав [▲] ,
--	--

	Аугментин[▲]), оксациллин, ампициллин + оксациллин (Ампиокс[▲]) и пр.) ■ Препараты цефалоспоринового ряда (цефазолин, цефалексин, цефтриаксон, цефоперазон и пр.) ■ Карбапенемы (Имипенем, Меропенем) ■ Перекрестные реакции на монобактамы пока не описаны (азтреонам) ■ Цефтазидим
2. Амфениколы	■ Хлорамфеникол (Левомецетин[▲]), Синтомицин линимент[▲] и пр. ■ Комбинированное ЛС, содержащее хлорамфеникол (Левоме-цетин[▲]) (диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (Левомеколь[▲]), Ируксол^{▲□}, бензокаин + борная кислота + облепихи масло + хлорамфеникол (Олазол[▲]) и пр.)
3. Аминоглико- зиды	■ Стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин (Гарамицин^{▲□}), тобрамицин и пр. ■ Комбинированные ЛС, содержащие аминогликозиды (неомицин + нистатин + полимиксин В (Полижинакс[▲]), грамицидин + дексаметазон + фрамицетин (Софрадекс[▲]), бетамета-зон + гентамицин + клотримазол (Тридерм[▲]) и пр.) ■ Вакцины, содержащие аминогликозиды (некоторые вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, полиомиелита и пр.)
4. Тетрациклины	■ Тетрациклин, метациклин, доксициклин и пр. ■ Комбинированные ЛС, содержащие тетрациклин (олеандоми-цин + тетрациклин (Олететрин[▲]), гидрокортизон + окситетраци-клин (Гиоксизон[▲], Оксикорт[▲]) и пр.)
5. Макролиды	■ Эритромицин, олеандомицин, азитромицин (Сумамед[▲]), mide-камицин (Макропен[▲]), рокситромицин (Рулид[▲]) и пр. ■ Комбинированные ЛС, содержащие олеандомицин (олеандоми-цин + тетрациклин (Олететрин[▲]) и пр.)
6. Линкозамиды	■ Линкомицин, клиндамицин
7. Ансамицины	■ Рифамицин, рифампицин, рифаксимин
8. Бензолсуль- фонамидная группа	■ Сульфаниламиды (сульфаниламид (Стрептоцид[▲]), сульфаце-тамид (Сульфацил натрия (Альбуцид[▲]), фталилсульфатиазол (Фталазол[▲]), сульфасалазин и пр.)
	■ Комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды (ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) (Ко-тримоксазол[▲], Бисептол[▲], Бактрим[▲]), мяты перечной

	листьев масло + месульфамид + сульфатиазол + тимол + эвкалиптовое масло (Ингалипт[▲]) и пр.) ■ Гипогликемические препараты - производные сульфонилмоче-вины (глибенкламид (манинил^Р), гликлазид (Диабетон МВ[▲], Гли-диаб[▲]), глипизид (Глибенез ретард[▲]), гликвидон (Глюренорм[▲]), карбутамид (Букарбан^{▲□}), бутамид^Р и пр.) ■ Диуретики: а) тиазидные диуретики [гидрохлоротиазид (Гипотиазид[▲]), гидро-хлоротиазид + триамтерен (Триампур композитум[▲]), циклометиа-зид^Р, хлорталидон (Оксодолин[▲])] и комбинированные препараты, содержащие тиазидные диуретики (атенолол + хлорталидон (Тено-рик[▲]), гидрохлоротиазид + каптоприл (Капозид[▲]), гидрохлоротиа-зид + эналаприл (Коренитек[▲], Энап-НЛ[▲]) и пр.); б) «петлевые» диуретики, производные сульфоамилантраниловой и сульфоамилбензойной кислот [фуросемид (Лазикс[▲]), буметанид (Буфенокс^{▲□}), клопамид (Бринальдикс^{▲□}), индапамид (Арифон[▲]); в) ингибитор карбоангидразы [ацетазоламид (Диакарб[▲])] ■ Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-й группы коксибов (целекоксиб (Целебрекс[▲]), рофекоксиб) ■ Сульпирид (Эглонил[▲])
9. Параамино- группа	■ Прокаин (Новокаин[▲]) ■ Другие эфиры бензойной кислоты: бензокаин (Анестезин^{▲□} и пр.), тетракаин (Дикаин[▲] и пр.), кокаин, бутамбен, проксимета-каин (Алкаин[▲]) ■ Комбинированные ЛС, содержащие эфиры бензойной кислоты (бензокаин + прокаин + левоментол (Меновазин[▲]), Анестезол[▲], алгелдрат + бензокаин + магния гидроксид (Алмагель А[▲]) и пр.) ■ Прокаинамид (Новокаиномид[▲]) ■ Сульфаниламиды (сульфаниламид (Стрептоцид[▲]), сульфаце-тамид (Сульфацил натрия (Альбуцид[▲]), фталилсульфатиазол (Фталазол[▲]), сульфасалазин и пр.) ■ Комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды (ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) (Котримоксазол[▲], Бисептол[▲], Бактрим[▲]), мяты перечной листьев масло + месульфамид + сульфатиазол + тимол + эвкалиптовое масло (Ингалипт[▲]) и пр.) ■ Производное сульфонилмочевины карбутамид (Букарбан^{▲□})

	■ Парааминобензойная кислота^Р и ее производные ■ Аминосалициловая кислота и ее производные ■ Этакридин (риванол^Р)
10. Лидокаин (Ксилокаин ^А) и другие амид-ные производные	■ Другие амидные производные: мепивакаин (Скандонест^А), прилокаин, бупивакаин (Маркаин^А), артикаин (Ультракаин Д^А), артикаин + эпинефрин (Убистезин^А), септонест^Р ■ Комбинированные ЛС, содержащие лидокаин (трибенозид + лидокаин (Прокто-гливенол^А), лидокаин + феназон (Отипакс^А), лидокаин + хлоргексидин (Инстиллагель^А), лидокаин + ромашки аптечной цветков экстракт (Камистад^А гель), амилметакрезол + + дихлорбензиловый спирт + лидокаин (Стрепсилс плюс^А) и пр.)
11. Пиразолоны**	■ Производные пиразолона (метамизол натрия (Анальгин^А), антипирин^Р, амидопирин^Р, фенилбутазон (Бутадион^А) и пр.) ■ Комбинированные ЛС, содержащие производные пиразолона ((бендазол + метамизол натрия + папаверин + фенобарбитал (Андипал^А), кофеин + метамизол натрия + тиамин (Бенальгин^А), метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат (Темпал-гин^А), Пенталгин^А, метамизол натрия (Баралгин М^А), белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теофиллин + + фенобарбитал + цитизин + эфедрин (Теофедрин^А), метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид (Спазган^А), кодеин + + кофеин + парацетамол + пропифеназон (Каффетин^А) и пр.)
12. Ацетилсалициловая кислота**	■ Ацетилсалициловая кислота (Аспирин^А, Тромбо АСС^А) ■ Комбинированные ЛС, содержащие ацетилсалициловую кислоту (ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Аско-фен-П^А, Кофицил-Плюс^А, Цитрамон П^А), седальгин^Р, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид (Кардиомагнил^А) и пр.) ■ Аминосалициловая кислота и ее производные ■ Сульфасалазин
13. Параамино-фенолы	■ Парацетамол (Ацетаминофен^А) и комбинированные ЛС, содержащие парацетамол (кофеин + парацетамол + терпингидрат + фенилэфрин + (аскорбиновая кислота) (Колдрекс^А), парацетамол + фенилэфрин + фенирамин (ТераФлю^А), ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Цитрамон П^А) и пр.)

	■ Фенацетин^Р и комбинированные ЛС, содержащие фенацетин^Р (ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Кофицил-Плюс^А), седальгин^Р, ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Цитрамон П^А) и пр.)
14. Фенобарбитал и другие барбитураты	■ Комбинированные ЛС, содержащие фенобарбитал (бендазол + метамизол натрия + папаверин + фенобарбитал (Андипал^А), белла-таминал, белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теofilлин + фенобарбитал + цитизин + эфедрин (Теофедрин^А), мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизова-лерианат (Корвалол^А), Валокордин^А, Пенталгин^А, седальгин^Р и пр.)
15. Производные фенотиа-зинового ряда	■ Прометазин (Пипольфен^А) ■ Хлорпромазин (Аминазин^А) и другие нейролептики (промазин (Пропазин^А), левомепромазин, алимемазин (терален^Р), тиори-дазин (Сонапакс^А) и др.) ■ Противопаркинсонические препараты (динезин^Р) ■ Противорвотные препараты [тиэтилперазин (Торекан^А и пр.)] ■ Метиленовый синий ■ Антидепрессанты (фторацизин^Р) ■ Коронаролитики (хлорацизин^Р, нонахлазин^Р) ■ Антиаритмические препараты [диэтиламинопропионилэтокси-карбониламинофенотиазин (Этацизин^А), морацизин (этмозин^Р)]
16. Аминофил-лин (Эуфил-лин ^А)	■ Производные этилендиамина [хлоропирамин (Супрастин^А)], антазолин, ранитидин, этамбутол, противоопухолевые препараты (продимин и пр.), пиперазин и его производные [цетиризин, гидроксизин (Атаракс^А)] и пр. ■ Кремы, содержащие этилендиамин ■ Препараты ксантина: кофеин, пентоксифиллин, теобромин, тео-филлин (Теопэк^А, Теотард^А), белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теofilлин + фенобарбитал + цити-зин + эфедрин (Теофедрин^А) и пр.
17. Нитрофурал (Фурацилин ^А) и другие производные нитрофуранов	■ Фуразидин (Фурагин^А), фуразолидон, нитрофурантоин (Фурадонин^А)

18. Производные 8-оксихи-нолина	■ Нитроксолин (5-НОК [★]), хлорхинальдол (интестопан ^Р)
19. Витамин В ₁ (тиамин)	■ Кокарбоксилаза

* В последнее время отметили, что перекрестная реактивность между препаратами пенициллинового ряда, цефалоспорины и другими β-лактамами, связанная с присутствием в структуре молекулы ЛС β-лактамного кольца, встречается не так часто, как описывалось ранее, так как аллергическая реакция может развиваться и на боковые цепи препарата. Поэтому в настоящее время разработаны таблицы, разделяющие β-лактамы антибиотики в зависимости от боковых цепей.

** При астматической триаде, неаллергической крапивнице, связанной с приемом пиразолонов, ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, запрещено применение и пиразолонов, и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[★]), и других НПВС (индометацин, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и пр.). Это не внесено в таблицу, так как в развитии этих реакций гиперчувствительности не участвуют иммунные аллергические механизмы.

Таблица 3. Классификация лекарственных аллергий в зависимости от механизма развития

Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	ЛС
I	IgE-опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа)	Анафилактический шок Крапивница АО Бронхоспазм, ринит, конъюнктивит	От нескольких минут до 60 мин (редко через 1-6 ч) после последнего приема ЛС	Пенициллины, цефалоспорины, чужеродные сыворотки, НПВС, мышечные релаксанты и др.
II	Цитотоксические реакции	Цитопения	Через 5-15 дней после начала приема причинно-значимого ЛС	Метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаина-мид и др.
III	Иммунокомплексные реакции	Сывороточная болезнь/крапивница Феномен Артюса Васкулит	Через 7-8 дней при сывороточной болезни/крапивнице	Сыворотки, вакцины, пенициллины и другие антибиотики,

			це, феномене Ар- тюса Через 7-21 день после начала приема причинно- значимого ЛС при васкулите	сульфанилами- ды, НПВС, анестетики и др.
Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	ЛС
IV	Гиперчувствитель-			Пенициллины и другие
	ность замедлен-			антибиотики, сульфа-
	ного типа			ниламины, местные
IVa	Th1 (интерфе-	Экзема	Через 1-21 день после начала при-	анестетики, металлы
	рон-γ)	Контактный аллергический дерма-	менения причинно- значимого ЛС	и их соединения, фтор-
		тит		хинолоны, стрептоми-
IVb	Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5)	Макулопапулезн ая экзантема	От 1 до нескольких дней после на-	цин, противосудоро ж-
		Высыпания на ЛС с эозинофилией	чала приема причинно- значимого	ные препараты и др.
		и системными симптомами	ЛС при МПЭ	
			Через 2-6 нед после начала при-	
			ема причинно- значимого ЛС при	
			высыпании на ЛС с эозинофилией	
			и системными симптомами	
IVc	Цитотоксические	Макулопапулезн ая экзантема,	Через 1-2 дня после начала приема	

	Т-клетки (перфорин, гранзим В, FasL)	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), пустулезная экзантема	причинно-значимого ЛС при фиксированной эритеме	
			Через 4-28 дней после начала лечения при синдроме Стивенса-Джонсона/ТЭН	
IVd	Т-клетки (ИЛ-8/СХСL8)	Острый генерализованный экзантематозный пустулез	Как правило, через 1-2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС (но может быть и позже)	

Таблица 4. Классификация лекарственных аллергий по клиническим проявлениям

Системные клинические проявления ЛА	1. Анафилаксия (I тип). 2. Острые тяжелые распространенные дерматозы (IV тип): ■ многоформная экссудативная эритема; ■ синдром Стивенса-Джонсона; ■ ТЭН (синдром Лайелла). 3. Сывороточная болезнь (III тип). 4. Системный лекарственный васкулит (III тип). 5. Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром (II и III типы). 6. Лекарственная лихорадка (III и IV типы). 7. Синдром лекарственной гиперчувствительности (до конца не ясен)
Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛА	1. Кожные проявления: ■ макулопапулезные экзантемы (IV тип); ■ крапивница и АО (I тип, неаллергические механизмы); ■ аллергический кожный васкулит (III тип); ■ АқД (IV тип); ■ фиксированная эритема и другие фиксированные токсидермии (IV тип);

	■ многоформная экссудативная эритема (IV тип); ■ фотодерматиты (IV тип); ■ феномен Артюса-Сахарова (III тип); ■ эксфолиативная эритродермия (IV тип); ■ узловатая эритема (III тип); ■ острый генерализованный экзантематозный пустулез (IV тип). 2. Поражения органов дыхания (чаще I и II типы). 3. Поражения системы кроветворения (II и III типы). 4. Поражения органов кровообращения (чаще III и IV типы). 5. Поражения ЖКТ и гепатобилиарной системы (I, II и IV типы). 6. Поражения мочеполовой системы (III и IV типы). 7. Поражения нервной системы (не ясен)
--	---

Диагностика

АНАМНЕЗ

Правильно собранный фармакологический анамнез (опрос больного и изучение медицинской документации):

- на какой препарат развилась реакция (или какие препараты принимались на момент развития реакции);
- на какой день от начала приема ЛС;
- путь введения препарата;
- через какой промежуток времени после последнего приема ЛС развилась реакция;
- в какой дозе применялся препарат;
- клинические проявления реакции;
- чем купировалась реакция;
- по поводу какого заболевания применялся препарат;
- были ли ранее реакции на ЛС;
- принимал ли после реакции препараты из этой группы или перекрестно реагирующие;
- какие препараты принимает и переносит хорошо.

Аллергологический анамнез: оценка аллергологического статуса самого пациента (наличие атопических заболеваний, спектр сенсibilизации и др.) и семейного аллергологического анамнеза.

Сопутствующая патология может утяжелять течение реакции, спровоцировать развитие неаллергической гиперчувствительности.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Проявления ЛА могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления.

- Проявления ЛА с преимущественным поражением отдельных органов (табл. 5, 6). Наиболее часто отмечается поражение кожи.
- Системные поражения при ЛА (табл. 7).

Анафилаксия - это серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности. Согласно международным рекомендациям, врач должен подумать об анафилаксии в следующих случаях.

1. При остром развитии реакции через несколько минут или часов после введения предполагаемого аллергена (ЛС), характеризующейся сочетанием двух или более следующих клинических проявлений:

- а) поражение кожи и/или слизистых оболочек в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, нёбного язычка;
- б) респираторные проявления (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия);
- в) внезапное снижение АД и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, паралича сфинктеров;
- г) персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.

2. Наряду с этим одним из вариантов течения анафилаксии может служить острое изолированное снижение АД через несколько минут или часов после воздействия известного аллергена (ЛС).

Критерии снижения АД у взрослых и детей различны:

- а) взрослые: систолическое давление ниже 90 мм рт.ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД;
- б) дети: следует учитывать, что уровень снижения АД у детей зависит от возраста:
 ◇ 11-17 лет (как у взрослых) - менее 90 мм рт.ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД;

Таблица 5. Кожные поражения при лекарственных аллергиях

Кожные проявления ЛА	Характеристика высыпаний	Причинно-значимые ЛС, наиболее часто вызывающие реакции
Макулопапулез-ные высыпания	Зудящие макулопапулезные высыпания преимущественно на туловище, внезапно появляющиеся через 7-10 дней от начала приема ЛС. Могут трансформироваться в синдром Стивенса-Джонсона, ТЭН	Пенициллины, сульфаниламиды, Н П ВС, противосудорожные препараты
Крапивница	Сильно зудящие волдыри разного размера, различной	Н П ВС, пенициллины и другие антибиотики, ингибиторы АПФ,

	локализации, единичные, множественные или сливные, исчезающие бесследно, могут сопровождаться АО	рентгеноконтрастные вещества, витамины группы В, наркотические анальгетики, сульфаниламиды
АО	Безболезненный при пальпации отек с четкими границами, различной локализации, может сопровождаться крапивницей, кожным зудом. Дифференциальный диагноз с НАО, связанными с нарушениями в системе комплемента (см. ниже)	Н П ВС, пенициллины и другие антибиотики, ингибиторы АПФ, рентгеноконтрастные вещества, витамины группы В, наркотические анальгетики, сульфаниламиды
Аллергический васкулит	Петехиальные симметричные высыпания, оставляющие длительную пигментацию, обычно локализующиеся на голених (чаще нижняя треть), лодыжках, ягодицах, руках. Лицо и шея обычно не поражаются	Сульфаниламиды, барбитураты, соли золота, амиодарон
АкД	Эритема, отек, возможно образование везикул и булл на месте воздействия ЛС. В некоторых случаях возможно распространение воспаления на кожу, которая не контактировала с ЛС	Неомицин, хлорамфеникол (Левомецитин*), пенициллин и другие антибиотики, сульфаниламиды, бензокаин и другие эфиры бензойной кислоты, производные этилендиамина
Кожные проявления ЛА	Характеристика высыпаний	Причинно-значимые ЛС, наиболее часто вызывающие реакции

Фиксированная эритема	Рецидивирующие разнообразные высыпания (эритематозные, буллезные, в виде отечных бляшек) разных размеров, с четкими границами, на одном и том же месте, после повторного применения причинно-значимого ЛС, возникающие, как правило, через 2 ч и сохраняющаяся 2-3 нед, оставляющие хроническую поствоспалительную пигментацию	Барбитураты, сульфаниламиды, тетрациклины, НПВС
Фотодерматиты	Эритематозные высыпания на открытых частях тела, возможно образование везикул, булл	Препараты местного действия (добавленные к мылу галогенизированные фенольные соединения, ароматические вещества (мускат, мускус, б-метилкумарин), Н П ВС, сульфаниламиды, фенотиазины
Феномен Артю-са-Сахарова	Местная аллергическая реакция (инфильтрат, абсцесс или фистула), возникающая через 7-9 дней или через 1-2 мес после введения ЛС	Гетерологичные сыворотки, антибиотики, инсулин
Эксфолиативная эритродермия	Жизнеугрожающее распространенное (более 50% поверхности кожи) поражение кожи в виде гиперемии, инфильтрации, обширного шелушения	Препараты золота, мышьяка, ртути, пенициллины, барбитураты, сульфаниламиды
Узловатая эритема	Как правило, симметричные	Сульфаниламиды, оральные контрацептивы,

	болезненные при пальпации подкожные узлы ярко-розового, красного или фиолетового цвета, разного размера, чаще всего локализирующиеся на передней поверхности голени. Могут сопровождаться субфебрилитетом, легким недомоганием, артралгиями, миалгиями	препараты брома, йода, пенициллины, барбитураты
Острый генерализованный экзантематозный пустулез	Распространенные стерильные пустулы на фоне эритемы, сочетающиеся с лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, купирующиеся через 10-15 дней после отмены причинно-значимого ЛС	Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), сульфаниламиды, макролиды, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем), карбамазепин, тербинафин

Таблица 6. Поражение других органов и систем

Поражение внутренних органов и систем	Клинические проявления	Причинно-значимые ЛС
Органы дыхания	Ринит, бронхоспазм Бронхоспазм Эозинофильный легочный инфильтрат (синдром Леффлера) Пневмонит гиперчувствительный	Ацетилсалициловая кислота и другие НПВС Ингибиторы АПФ β-Блокаторы Сульфаниламиды, пенициллины, НПВС, карбамазепин Цитостатические химиотерапевтические средства, амиодарон, соли золота
Система кроветворения	Гемолитическая анемия Тромбоцитопения Агранулоцитоз	Хинидин, рифампицин, стрептомицин, пенициллин, прокаинамид, ибупрофен и пр. Хинидин, сульфаниламиды, производные

		сульфанилмочевины, тиазидные диуретики, соли золота Сульфаниламиды, сульфасалазин, хинидин, прокаинамид, производные фенотиазина, пенициллины, цефалоспорины, препараты золота
Органы кровообращения	Миокардит (крайне редко)	Сульфаниламиды, пенициллины, метилдопа
Органы ЖКТ	Гастроэнтероколит Острый гепатит Холестаз Хронический гепатит (редко)	Пиразолон, сульфасалазин, карбамазепин и пр. Сульфаниламиды, аллопуринол, изониазид, фенитоин, галотан Производные фенотиазина, эритромицин, сульфаниламиды, нитрофуран-тоин Метилдопа, изониазид, нитрофурантоин
Органы мочевыделительной и половой системы (крайне редко)	Гломерулонефрит Острый интерстициальный нефрит Вульвовагинит	Соли золота, героин, каптоприл, Н П ВС, пеницилламин Пенициллины и другие β-лактамы, Н П ВС, рифампицин, сульфаниламиды, каптоприл, метилдопа, циметидин, цiproфлоксацин, аллопуринол Препараты йода, контрацептивы (ноноксинол и пр.), кремы, мази и свечи для местного лечения гинекологических заболеваний
Нервная система	Периферические невриты	Соли золота, сульфаниламиды, нитрофурантоин

Таблица 7. Системные поражения при лекарственных аллергиях

Системные поражения при ЛА	Причинно-значимые ЛС
Анафилаксия	Антибиотики (чаще пенициллины, цефа-лоспорины), НПВС, чужеродные белки при переливании препаратов крови, местные анестетики
Острые тяжелые распространенные дерматозы [многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ТЭН (синдром Лайелла)]	Сульфаниламиды, пенициллины и другие антибиотики, НПВС, противосудорожные препараты
Сывороточная болезнь	Гетерологичные сыворотки

Системный лекарственный васкулит	Пенициллины, сульфаниламиды, аллопури-нол, амиодарон, гидантоины
Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром	Прокаинамид, изониазид, хлорпромазин, метилдопа, хинидин
Лекарственная лихорадка	Карбамазепин, фенитоин, реже - пенициллины, сульфаниламиды, хинидин
Синдром лекарственной гиперчувствительности	Противосудорожные (карбамазепин, фенитоин), фенобарбитал, аллопуринол, салазопирин, дапсон, ламотриджин, котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), мексиле-тин, абакавир, невирапин

◇ 1-10 лет - менее 70 мм рт.ст. + (2 × возраст) или снижение более чем на 30% от исходного систолического давления; частота сердечных сокращений у детей старше 3 лет - 70-115/мин, в 3 года - 80-120/мин, в 1-2 года - 80-140/мин; ◇ 1 мес-1 год - менее 70 мм рт.ст. Для этого возраста характерно компенсаторное усиление тахикардии как эквивалент снижения АД, поэтому первым признаком тенденции к гипотонии может служить нарастающая тахикардия. Помимо этого, у новорожденных респираторные проявления встречаются чаще, чем гипотензия или шок. В клинической практике достаточно часто встречаются аналогичные по клинической картине состояния, называемые неаллергической анафилаксией. Лечение аллергической и неаллергической анафилаксии идентично. Разница заключается в том, что анафилактический шок протекает более тяжело и имеет более высокую летальность. Анафилактический шок относится к наиболее тяжелым угрожающим жизни проявлениям анафилаксии на контакт с аллергеном (ЛС), сопровождающимся выраженными гемодинамическими нарушениями, приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии всех жизненно важных органов.

Сывороточная болезнь - это острая аллергическая реакция, развивающаяся по иммунокомплексному механизму, в основном в ответ на введение гетерологичных сывороток. Сывороточноподобные реакции могут развиваться при применении пенициллинов, сульфаниламидов, цитостатиков, НПВС. Симптомы появляются через 1-3 нед после начала лечения. Клинически сывороточная болезнь проявляется высыпаниями (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь), лихорадкой, артралгиями (в основном крупные суставы), лимфоаденопатией. Редко встречаются синдром Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия), гломерулонефрит, периферическая нейропатия, системный васкулит. Длительность заболевания составляет от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от тяжести заболевания.

Системный лекарственный васкулит развивается по иммунокомплексному механизму. Проявляется, как правило, симметричной геморрагической сыпью, локализованной на нижних конечностях и крестце, разной по количеству и размерам. Высыпания могут сопровождаться лихорадкой, недомоганием, миалгией, анорексией. В более тяжелых случаях развиваются поражения суставов, почек, ЖКТ. Более редкими проявлениями являются легочные инфильтраты, периферические неврологические расстройства. При биопсии кожи выявляется некротический васкулит с поражением мелких сосудов.

Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром относится к иммунокомплексным аллергическим реакциям. Клинически напоминает системную красную волчанку, в отличие от которой редко встречаются классическая «бабочка» на щеках, дискоидные поражения, язвенные дефекты на слизистой оболочке полости рта, феномен Рейно, алопеция, поражения почек и центральной нервной системы, и протекает более благоприятно. Диагноз устанавливают на основе клинических проявлений, выявлении антинуклеарных антител. Клиническое улучшение наступает через несколько дней или недель после отмены причинно-значимого ЛС.

Лекарственная лихорадка развивается по иммунокомплексному или клеточно-опосредованному механизму. В отличие от других лихорадок, у пациента сохраняется относительно хорошее самочувствие на фоне высокой температуры, потрясающих ознобов. Через 2-3 сут после отмены причинно-значимого ЛС лихорадка исчезает. При повторном назначении ЛС лихорадка возобновляется через несколько часов.

Синдром лекарственной гиперчувствительности (drug induced hypersensitivity) или DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) - это потенциально жизнеугрожающая реакция на ЛС, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами. По механизму развития относится к реакциям IVb типа. Важная роль в развитии этого синдрома отводится реактивации вируса герпеса 6-го типа, а также других вирусных инфекций (вирус Эпштейна-Барр, цитомега-ловирус, вирус герпеса 7-го типа). Данный синдром развивается, по одним данным, в период от 3 нед до 3 мес после начала лечения, по другим - от 1 до 4 нед. Клинически проявляется кожными высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатитом и другими системными поражениями, лейкоцитозом и выраженной эозинофилией. Симптомы могут продолжаться в течение недель и месяцев после отмены причинно-значимого ЛС.

ПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ *IN VIVO* (ОБЯЗАТЕЛЬНО ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА)

Тесты *in vivo* относятся к провокационным тестам и проводятся непосредственно на больном в период ремиссии при отсутствии любых проявлений аллергической реакции. Пациенту необходимо объяснить необходимость проведения данного обследования, предупредить о

возможности развития реакций, в том числе и тяжелых. Все пациенты обязательно подписывают информированное согласие на проведение тестов с ЛС *in vivo*. Следует отметить, что на фоне приема препаратов могут отмечаться психогенные, нейрогенные реакции. Целесообразно больного предупреждать о том, что он не будет знать, с каким препаратом проводится исследование, и в план обследования обязательно должно быть включено тестирование с плацебо. Не рекомендуется проведение тестов на фоне терапии АГП или ГКС в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов. Кроме этого, реакция не будет распознана на ранних стадиях, что может привести к более тяжелому ее течению. В экстренной ситуации исключают из применения причинно-значимое ЛС. При необходимости введения данного ЛС по жизненным показаниям с помощью консилиума оценивается риск развития реакции на введение ЛС. Препарат начинают вводить с минимальной дозы с постепенным наращиванием дозы в условиях реанимации или в отделении интенсивной терапии под контролем врача-реаниматолога. Если пациент перенес реакцию лекарственной гиперчувствительности, то в плановом порядке он должен быть направлен к врачу аллергологу-иммунологу для обследования. Если перенесенная реакция была тяжелой (анафилактический шок, ТЭН, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез) и развилась на фоне применения двух и более групп ЛС, и при этом больной нуждается в безальтернативном применении какого-либо из этих ЛС, то с помощью консилиума необходимо оценить риск и необходимость проведения тестирования. Консилиум должен состоять из врача аллерголога-иммунолога (по возможности) и других специалистов, выбор которых зависит от причинно-значимой нозологии. Проводить провокационные тесты должен обученный профессиональный персонал. При проведении провокационного тестирования больным после перенесенных реакций гиперчувствительности немедленного типа необходима отмена β -блокаторов.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях аллергологического кабинета (или стационара):

- тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо для диагностики аллергии на антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, НПВС;
- кожное тестирование.

Кожные пробы являются наиболее доступными методами диагностики ЛА. Однако чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования зависят от причинно-значимого ЛС и клинических проявлений перенесенной реакции.

При ЛА, развивающейся по немедленному типу, показана достаточно высокая чувствительность и диагностическая значимость кожного

тестирования с ограниченной группой ЛС, таких как β -лактамы, мышечные релаксанты, соли платины и гепарины. Но при тестировании с большинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая (В).

Оптимально проводить кожное тестирование через 4-6 нед после перенесенной реакции (D). Виды кожного тестирования выбирают в зависимости от предполагаемого патогенеза перенесенной реакции. Для диагностики аллергических реакций немедленного типа тестирование проводится в определенном порядке. Сначала постановка прик-теста, при отрицательном результате следующим этапом является внутрикожный тест (предпочтительнее в условиях стационара). Данное тестирование следует проводить с инъекционными формами ЛС в концентрациях, не вызывающих неспецифического раздражения кожи. Период оценки результата - от 20 до 60 мин.

Для диагностики аллергической реакции, протекающей по замедленному типу, тестирование проводится в следующем порядке: сначала аппликационный тест, при отрицательном результате которого постановка внутрикожного теста (предпочтительнее в условиях стационара). Период оценки результата - до 72 ч.

Недостатки кожного тестирования при ЛА:

- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛА на ограниченную группу препаратов (в России в настоящее время не зарегистрированы);
- возможность ложноположительных (местное раздражающее действие препаратов на кожу) и ложноотрицательных результатов кожного тестирования;
- не учитывается возможность развития ЛА на метаболиты ЛС.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях стационара по строгим показаниям при невозможности замены показанного для терапии ЛС альтернативным (не дающим перекрестных реакций) другим ЛС с аналогичной фармакологической активностью:

- подъязычный провокационный тест;
- провокационные дозируемые тесты с введением препарата в полной терапевтической дозе являются золотым стандартом для выявления причинно-значимого ЛС (С) и проводятся в условиях стационара с отделением реанимации при невозможности замены ЛС альтернативным. Проведение перорального провокационного теста является более безопасным (D). Провокационный дозируемый тест должен проводиться не ранее, чем через 1 мес после перенесенной реакции (D).

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тесты *in vitro* являются безопасными. Но, к сожалению, ни один из этих тестов не может быть признан абсолютно информативным для диагностики

ЛА. В лучшем случае такие тесты обеспечивают дополнительное подтверждение клинического диагноза. Основные проблемы диагностики ЛА обусловлены следующим:

- один и тот же препарат может вызывать аллергическую реакцию, протекающую с разнообразными клиническими проявлениями и имеющую в своей основе различные иммунные механизмы;
- отсутствие стандартизированных лекарственных аллергенов и тест-систем для большинства ЛС;
- возможность развития ЛА не только на само ЛС, но и на его метаболиты. В настоящее время для диагностики ЛА используются следующие методы:
- определение АГ-специфических сывороточных IgE-антител (при аллергических реакциях немедленного типа) для β -лактамов, мышечных релаксантов, инсулина, химопапаина и пр. Отсутствие циркулирующих IgE к ЛС не исключает наличие ЛА (С);
- реакция бласттрансформации лимфоцитов или тест трансформации лимфоцитов с определением маркеров ранней и поздней активации (при аллергических реакциях замедленного типа) для β -лактамных антибиотиков, хинолонов, сульфаниламидов, противоэпилептических препаратов, местных анестетиков и пр.;
- тесты активации базофилов (CAST (Cellular allergen stimulation test), Flow-CAST (FAST, flow-cytometric allergen stimulation test) (при аллергических реакциях немедленного типа и неаллергической гиперчувствительности) для β -лактамов, НПВС, мышечных релаксантов и пр.;
- определение уровня сывороточной триптазы и гистамина для диагностики анафилаксии (в острую фазу для диагностики генерализованной аллергической реакции, протекающей по немедленному типу);
- тест Кумбса, гемолитический тест, определение компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов, IgG и IgM, специфических для ЛС при аллергических реакциях II и III типов; чувствительность этих тестов не известна;
- определение генетических маркеров (HLA B*5701 - абакавир, HLA B*1502 - карбамазепин, HLA B*5801 - аллопуринол, HLA A*3101 - карбамазепин). Скрининг пациентов с определением HLA B*5701 снижает риск развития реакции на абакавир (А).

Следует учитывать, что отрицательный результат вышеперечисленных тестов не исключает возможности развития ЛА. При этом возможны ложноположительные результаты (С).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится в зависимости от клинических проявлений.

- При поражениях кожи: на ранних стадиях заболевания - с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.); на поздних стадиях - с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых оболочек, системными

заболеваниями, буллезным пемфигоидом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилостреп-тодермией, герпетиформным дерматитом Дюринга и пр. ■ При АО - с наследственным ангионевротическим отеком, связанным с нарушением в системе комплемента.

Показания к консультации других специалистов

По возможности обязательна консультация врача аллерголога-иммунолога. Для коррекции патологических процессов, развившихся в процессе аллергической реакции на ЛС, и лечения сопутствующей патологии показаны консультации других специалистов.

Лечение

1. Немедленная отмена предполагаемого причинно-значимого ЛС и перекрестно-реагирующих ЛС.
2. Лечение проводится в соответствии со стандартами лечения конкретного клинического проявления ЛА.
3. При необходимости применения причинно-значимого ЛС по абсолютным показаниям, подтвержденном аллергическом механизме реакции проводится десенситизация врачом аллергологом-иммунологом в условиях стационара.

Чего нельзя делать

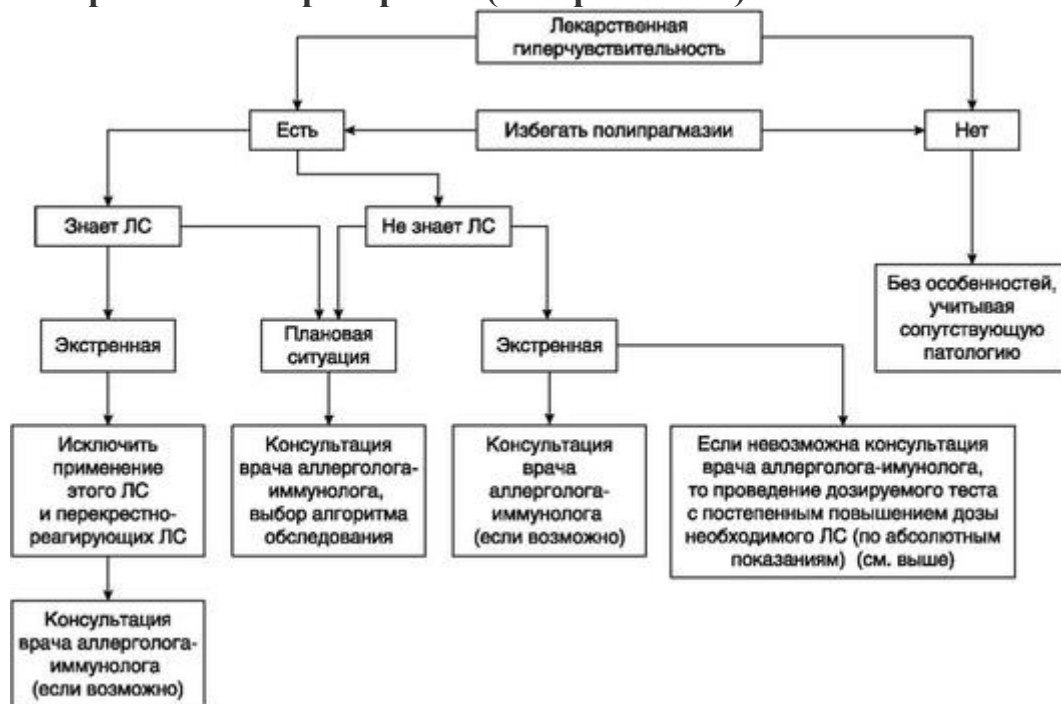
1. Нельзя назначать ЛС, имеющие перекрестно реагирующие свойства с причинно-значимыми медикаментами.
2. Нельзя выставить диагноз ЛА только по данным лабораторного обследования.

Когда нужен консилиум

Когда нужен консилиум, состоящий из врача аллерголога-иммунолога и других специалистов:

- 1) при развитии тяжелой жизнеугрожающей реакции при сложности выявления причинно-значимого ЛС;
- 2) для подбора альтернативной терапии;
- 3) при необходимости проведения провокационного тестирования с возможным причинно-значимым ЛС после перенесенной тяжелой жизнеугрожающей реакции на ЛС.

Последовательность действия врача при необходимости назначения лекарственных препаратов (алгоритм № 1)



Особенности проведения лекарственной терапии у больных с аллергопатологией и сопутствующими заболеваниями (алгоритм № 2)



Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. РААКИ. Москва, 2014., 27 с.
2. Частная аллергология. Т. 2. Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб: Нордмед-Издат, 2001. 464 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 т. / под ред. Л. Йегера. Москва: Медицина, 1990. Т. 1-3.
4. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ. / под. ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. Москва: Практика, 2000. 806 с.
5. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. Москва: Миклош, 2009. 432 с.