

Раздел VII. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Аллергические реакции традиционно считаются одними из наиболее частых и значимых нежелательных лекарственных реакций, вызываемых антимикробными препаратами.

Термины «лекарственная аллергия», «лекарственная гиперчувствительность» и «лекарственные реакции» нередко используются в медицинской литературе как взаимозаменяемые. Термин «лекарственные реакции» объединяет все нежелательные явления, связанные с назначением ЛС независимо от этиологии. «Лекарственная гиперчувствительность» — это иммуноопосредованный ответ на введение ЛС у сенсибилизированного пациента. Термин «лекарственная аллергия» некоторые авторы считают применительным лишь по отношению к реакциям, опосредованным IgE, однако данная позиция остается дискуссионной.

Несмотря на тот факт, что аллергические реакции на антимикробные препараты составляют не очень высокий процент от всех репортируемых нежелательных реакций, они приводят к значимой заболеваемости и смертности и увеличивают расходы на лечение пациентов. Среди всех антимикробных препаратов аллергические реакции наиболее часто вызывает пенициллин; их частота варьирует от 1 до 10%, но при этом частота жизнеугрожающих анафилактических реакций значительно меньше — 0,004–0,015%. В то же время наибольшая частота тяжелых форм реакций отмечена при применении ко-тримоксазола и линкозамидов, а не препаратов пенициллинового ряда, как традиционно принято считать.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По механизму развития выделяют четыре типа аллергических реакций — к гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) относят IgE-опосредованные (анафилактические, реагиновые), цитотоксические и иммунокомплексные реакции, к гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) — клеточно-опосредованные реакции (табл. 83).

Кроме перечисленных классических четырех типов аллергических реакций существуют еще редкие варианты гиперчувствительности, которые сложно классифицировать ввиду отсутствия доказательств преимущественно одного иммuno-логического механизма развития. Например, кореподобная сыпь на фоне применения сульфаниламидов из-за развития специфической активации Т-лимфоцитов, узловатая эритема, реакции фотосенсибилизации, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) при развитии Fas-лиганд индуцированного апоптоза. Нередко эти реакции называют идиопатическими из-за отсутствия детальных данных о патогенезе их развития. Разновидности не-IgE-опосредованных аллергических реакций представлены в табл. 84.

Иммунный ответ на попадание аллергена в организм (или аллергическая реакция) имеет фазовое течение. Выделяются следующие фазы.

Таблица 83

Типы аллергических реакций

Тип реакции	Описание	Тип иммунного ответа	Клинические проявления	Сроки проявления
Тип I	IgE-опосредованные (анафилактические, реагиновые)	IgE	Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм и др.	Минуты-часы после воздействия
Тип II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG	Гемолитическая анемия, цитопения, нефропатия и др.	Различные
Тип III	Имуно-комплексные	IgG и комплемент	Сывороточно-подобный синдром, лекарственная лихорадка, васкулит, артриты и др.	От нескольких часов до недели после воздействия
Тип IV (a, b, c, d)	Клеточно-опосредованные	Т-лимфоциты	Контактный дерматит и др.	2–7 дней после воздействия

Таблица 84

Не-IgE-опосредованные аллергические и идиопатические реакции

Тип реакции	Причинно-значимые антибиотики
Гемолитическая анемия	Цефалоспорины, хлорамфеникол
Лейкопения, тромбоцитопения	Цефалоспорины, ко-тримоксазол, пенициллины
Сывороточно-подобный синдром	β-лактамы
Васкулит	Сульфаниламиды
Макулопапулезная экзантема	β-лактамы, сульфаниламиды, макролиды, фторхинолоны
Фиксированные лекарственные сыпи	Сульфаниламиды, тетрациклины
Симметричная лекарственно-индуцированная интертригинозная экзантема	β-лактамы
Острый генерализованный экзантематозной пустуллез	Аминопенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, фторхинолоны
Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	Сульфаниламиды, ко-тримоксазол, β-лактамы
DRESS-синдром*	Тетрациклины, ко-тримоксазол

* Лекарственно-обусловленная эозинофилия с тяжелыми системными симптомами (*drug-related eosinophilia with systemic symptoms* — DRESS).

1. **Сенсибилизация** (от момента первичного попадания аллергена в организм до формирования иммунной реакции на этот аллерген). Сенсибилизация формируется около 2 нед., может сохраняться месяцы, годы и даже всю жизнь. Формирование и длительность сохранения сенсибилизации зависят от пути проникновения (чаще парентерально или ингаляционно), дозы (чаще сенсибилизирующая доза — это небольшое или сверхбольшое количество аллергена), природы аллергена, длительности воздействия, состояния иммунологической реактивности макроорганизма.

2. *Разрешение.* Возникает в основном на повторное попадание аллергена или на тот аллерген, который сохраняется в организме более 2 нед. Эта стадия клинических проявлений в одних случаях развивается быстро, от нескольких секунд до 6–8 ч (ГНТ), или медленно в течение 24–48 ч (ГЗТ).
3. *Десенсибилизация.* Характеризует возврат к нормальной реактивности. Она может происходить спонтанно или искусственно, после курса введения аллергена в микродозах.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития аллергических реакций на антимикробные ЛС можно условно разделить на три категории: 1) факторы риска со стороны препарата, 2) факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией, и 3) факторы риска со стороны пациента.

Факторы риска со стороны антимикробного ЛС включают особенности структуры конкретного препарата, особенности его метаболизма, режимов дозирования и путей введения. Большинство иммунологически-опосредованных реакций возникают на метаболиты препаратов. Например, сам по себе пенициллин имеет низкую иммуногенность, но быстро метаболизируется с образованием нескольких иммунологически реактивных детерминант. Однократные профилактические дозы, использование препаратов, назначаемых однократно или короткими курсами, значительно реже вызывают сенсибилизацию, чем длительное применение антибиотиков в высоких дозах или их парентеральное введение. Частые повторные курсы с большей вероятностью могут привести к развитию аллергии, чем курсы терапии, разделенные времененным промежутком в несколько лет. По степени риска вызвать сенсибилизацию путем введения антимикробных ЛС располагаются следующим образом: местный > парентеральный > пероральный. Местное применение приводит преимущественно к развитию ГЗТ, парентеральное — в развитию анафилактических реакций.

Факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией. При некоторых заболеваниях возрастает частота аллергических реакций на антибиотики. У пациентов с инфекционным мононуклеозом, ЦМВ-инфекцией, ВИЧ, у детей с онкогематологическими заболеваниями (острые лейкозы, лимфомы), получающих цитостатическую терапию, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина и ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развивается бронхоспазм как проявление лекарственной аллергии на антимикробные препараты.

Ранее бытовало мнение, что наличие атопических заболеваний (пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиоз, атопический дерматит) не служит фактором риска развития аллергических реакций на антибиотики, поэтому считалось, что неоправданно ограничивать использование антимикробных ЛС только лишь на основании наличия у пациента атопии. Однако в последнее время этот аспект кардинально пересмотрен: установлено, что атопия является фактором риска развития лекарственной гиперчувствительности на ЛС в целом и антимикробные препараты, в частности. Следует также учитывать, что анафилактические реакции у пациентов с атопией (бронхиальная астма и др.) могут протекать более тяжело.

Некоторые ЛС могут изменять степень выраженности лекарственной аллергии. Например, β -блокаторы повышают вероятность возникновения и выраженность анафилактических реакций, а также снижают эффективность адреналина при их купировании. Сопутствующая терапия глюкокортикоидами может уменьшать выраженность аллергических реакций. В то же время необходимо помнить, что мнение о профилактическом действии антигистаминных препаратов в плане предотвращения развития истинных (не псевдоаллергических!) аллергических реакций и на антибиотики, и на другие ЛС, глубоко ошибочно.

Факторами риска со стороны пациента считаются возраст, пол, специфический генетический полиморфизм, конституциональные особенности, наличие предшествующих аллергических реакций, а также врожденная предрасположенность к реакциям на несколько различных ЛС (синдром множественной лекарственной аллергии — *multiple drug allergy syndrome*). Дети родителей с аллергией на антимикробные ЛС имеют в 15 раз более высокий риск развития аллергических реакций на антибиотики. Лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей самого младшего возраста и пожилых. У женщин отмечается примерно на 30% более высокая частота развития аллергических реакций на антибиотики, чем у мужчин. Наличие в анамнезе аллергии к любому ЛС служит фактором риска развития аллергических реакций на пенициллин. Вместе с тем у пациентов с непереносимостью пенициллина риск развития реакций на антимикробные препараты в 10 раз выше, чем в популяции в целом. В табл. 85 приведены основные факты и мифы, касающиеся аллергии на β -лактамы.

Таблица 85

Факты и мифы об аллергии на β -лактамные антибиотики

Гиперчувствительность к грибам влияет на развитие аллергических реакций	МИФ
Применение небольших доз антибиотиков безопаснее, чем высоких	МИФ
Внутривенное введение антибиотиков предполагает больший риск	ФАКТ
Частота развития аллергических реакций одинакова в любом возрасте	МИФ (максимальная частота в возрасте от 20 до 49 лет)
Предшествующие аллергические реакции на антимикробные ЛС повышают риск аллергии на β -лактамы	ФАКТ (в 6–10 раз)
Аллергические реакции на пенициллины исключают возможность применения цефалоспоринов	МИФ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления аллергии на антимикробные ЛС широко варьируются по типу, тяжести реакций и поражаемому органу. В табл. 86 представлены аллергические реакции на наиболее часто используемые антибиотики.

Наиболее частыми признаками аллергических реакций на антимикробные ЛС являются IgE-опосредованные реакции — крапивница и отек Квинке, реже возникают другие варианты анафилактических реакций. Как правило, они раз-

Аллергические реакции, индуцированные антимикробными ЛС

Группы препаратов	Виды аллергических реакций
Пенициллины	Крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, везикулярная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сывороточно-подобный синдром, васкулит, цитопении
Цефалоспорины	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, нарушение функции печени, апластическая анемия, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, аллергический миокардит, узелковый периартериит, сывороточно-подобный синдром, реакции фотосенсибилизации
Макролиды	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, легкие кожные реакции
Фторхинолоны	Крапивница, отек Квинке, кожный зуд, реакции фотосенсибилизации, приливы, лихорадка, озноб, узловатая эритема, анафилаксия, гиперпигментация
Тетрациклины	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, перикардит, полиартралгия, обострение системной красной волчанки, легочные инфильтраты с эозинофилией
Гликопептиды	Анафилаксия, лекарственная лихорадка, эозинофилия, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, васкулит

виваются обычно в течение от нескольких дней до 2 нед. после первоначального воздействия препарата (период сенсибилизации); при повторном воздействии аллергена реакции возникают значительно быстрее (от нескольких минут до часов в зависимости от особенностей организма, типа препарата, способа введения и других факторов). Анафилактические реакции, включая тяжелые случаи анафилаксии, теоретически могут возникнуть на любой препарат, однако детально описаны только случаи анафилаксии, вызванной пенициллином (1 случай на 5–10 тыс. курсов лечения).

Ампициллиновая сыпь — распространенная реакция на антимикробные ЛС, которая развивается у пациентов на фоне применения аминопенициллинов (ампициллина, амоксициллина, ингибиторазащищенных аминопенициллинов). Частота развития ее составляет 5–10%, а при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, достигает 75–100%. Данная макулопапулезная сыпь не является истинно аллергической по механизму развития, не рассматривается как фактор риска возникновения жизнеугрожающих реакций на пенициллин, манифестирует на 4–5-й день терапии аминопенициллинами, не сопровождается зудом, проходит самостоятельно в течение 3–6 дней и, как правило, не становится противопоказанием к применению аминопенициллинов в последующем. Следует отметить, что возраст, пол и атопический анамнез не считаются факторами риска развития ампициллиновой сыпи.

При использовании некоторых антибиотиков могут поражаться внутренние органы. Случаи развития гемолиза и цитопений, наиболее вероятно вызванных специфичными к определенному препарату антителами, зарегистрированы при применении пенициллина в высоких дозах и цефалоспоринов.

Возникновение **лекарственной лихорадки** наиболее часто связывают с применением пенициллинов, цефалоспоринов и сульфаниламидов (особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией). Лекарственная лихорадка развивается, как правило, на 6–8-е сут от начала лечения. Заподозрить ее у пациента можно при наличии сопутствующей сыпи и/или эозинофилии (90% пациентов), а также при несоответствии состояния пациента уровню лихорадки. Повышение температуры пациенты обычно переносят хорошо и не предъявляют жалоб на озноб или боли в мышцах, при этом температура повышается до 39–40,5 °C, но может быть и ниже 39 °C. Наиболее надежным постоянным признаком лекарственной лихорадки является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений уровню подъема температуры). Учащение пульса при повышении температуры позволяет предположить наличие инфекционного процесса. Таким образом, можно выделить три основных критерия диагностики (лихорадка, эозинофилия, брадикардия) и один дополнительный — нормализация температуры тела через 48–72 ч после отмены антибиотика.

Причиной развития **острого лекарственно-индуцированного интерстициального нефрита** могут быть β-лактамы, сульфаниламиды и тетрациклины. Манифестация чаще всего начинается без явных клинических симптомов, редко может сочетаться с экзантемой. Болевой синдром в нижней части спины и общая слабость — единственные отмечаемые симптомы, и никаких признаков прогрессирования процесса не наблюдается вплоть до развития почечной недостаточности.

Лихорадка, артриты, макулярная и уртикарная сыпь, лимфоаденопатия и в некоторых случаях отек — классические клинические проявления **сывороточной болезни**. Раньше типичная сывороточная болезнь была связана с широким применением гетерологичных сывороток (возникала через 1–3 нед. после введения). В настоящее время безбелковые препараты, в первую очередь пенициллины и цефалоспорины, стали наиболее частой причиной **сывороточно-подобного синдрома** с латентным периодом в 6–8 ч. Лекарственно-индуцированный сывороточно-подобный синдром обычно купируется самостоятельно, а общая продолжительность симптомов не превышает 1–2 нед.

Наиболее тяжелыми и серьезными с точки зрения прогноза для жизни и здоровья пациента реакциями гиперчувствительности на антибиотики являются кожные аллергические реакции (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла) и лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (или лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами).

Лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности нельзя отнести к распространенным проявлениям лекарственной аллергии, однако тяжесть клинических признаков и потенциально серьезные последствия обуславливают необходимость описания данного синдрома. Летальность при развитии лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности составляет около 10% и в основном связана с развитием печеночной недостаточности. Термин «лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности» (*drug-*

induced hypersensitivity syndrome — DIHS) является синонимом термина «лекарственно-обусловленная эозинофилия с тяжелыми системными симптомами (*drug-related eosinophilia with systemic symptoms — DRESS*) или синдрома лекарственной гиперчувствительности (*drug hypersensitivity syndrome*). Типичные признаки и симптомы включают пятнистую (макулярную) экзантему, лихорадку, слабость, отек в области лимфатических узлов, а также вовлечение различных органов и систем: гепатит (в 50%), нефрит (в 10%), менее часто встречаются пневмонит, колит и панкреатит.

Нередко DRESS-синдром индуцируется применением тетрацикличес, а клинически чаще характеризуется лимфоаденопатией. У более 70% пациентов с DRESS-синдромом отмечается выраженная эозинофилия. Важно отметить, что признаки DRESS-синдрома могут появиться в течение до 12 нед. после начала лечения, особенно после повышения дозы препарата. Признаки и симптомы гиперчувствительности могут персистировать и рецидивировать на протяжении многих недель после прекращения применения причинно-значимого препарата. Типичен рецидив симптомов, чаще всего на 3-й нед. Это, как правило, связано с активацией вирусов герпеса, особенно вируса герпеса 6-го типа, вируса Эпштейна-Барр или ЦМВ.

Критерии для установления диагноза DRESS-синдрома включают следующие клинические и параклинические признаки.

1. Макулопапуллезная сыпь, возникающая спустя более 3 нед. после начала лечения.
2. Сохранение клинических симптомов после прекращения применения причинно-значимого препарата.
3. Лихорадка (> 38 °C).
4. Нарушение функции печени (АЛТ > 100 ЕД/л) или вовлечение других органов и систем.
5. Нарушения лейкоцитарной формулы, которые могут включать по меньшей мере один признак:
 - лейкоцитоз (> 11×10^9 клеток/л);
 - атипичный лимфоцитоз (> 5%);
 - эозинофилия (> $1,5 \times 10^9$ клеток/л).
6. Лимфоаденопатия.
7. Реактивация вируса герпеса 6-го типа, определяемая на 2–3-й нед. после появления симптомов.

Наличие всех семи критериев подтверждает диагноз типичного лекарственно-индукционного синдрома гиперчувствительности, наличие пяти признаков расценивается как критерий для установления атипичного течения данного синдрома.

Наиболее опасными реакциями являются тяжелые кожные синдромы — многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). По способности вызывать указанные реакции ко-тримоксазол превосходит все применяемые в настоящее время антибиотики ЛС. Эти синдромы могут протекать как самостоятельно, так и путем перехода из легкой формы в тяжелую. Многоформная экссудативная эритема характеризуется развитием полиморфных эритематозных высыпаний, нередко спустя 10–14 дней (иногда до 3 нед.) после начала применения

антибиотика. Сыпь, обычно симметричная, локализуется на дистальных участках конечностей, реже имеет распространенный характер, представлена множественными округлыми папулами (реже пузырьками), которые образуют кольцевидные высыпания различного цвета. Тяжесть состояния и исход зависят от поражения внутренних органов. Летальность составляет менее 1%.

Для синдрома Стивенса–Джонсона характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек (90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей). Отторжение эпидермиса отмечается не более чем на 10% поверхности тела. Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 1–3 сут предшествуют поражению кожи и слизистых. Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность достигает 30%.

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) — тяжелая токсико-аллергическая реакция, протекающая с лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов. При синдроме Лайелла отмечается наиболее высокая летальность — от 40 до 80% по данным различных авторов.

Один из ключевых моментов в лечении тяжелых форм лекарственной аллергии — максимально быстрая отмена антибиотика, ответственного за их развитие. Дальнейшая тактика ведения пациентов с тяжелыми аллергическими синдромами может различаться. При синдроме Стивенса–Джонсона рекомендуется максимально раннее назначение системных глюкокортикоидов в дозе 1–2 мг/кг массы тела/сут в течение первых 72 ч заболевания, в то время как при синдроме Лайелла системные глюкокортикоиды не рекомендуются, поскольку в целой серии случаев было показано, что риск превышает пользу (повышение частоты инфекционных осложнений и как результат увеличение летальности). Имеются данные о целесообразности назначения при синдроме Лайелла в/в иммуноглобулина в высоких дозах (0,8–3 г в сутки), который снижает общую летальность до 20%. В ряде руководств указано, что целесообразность назначения глюкокортикоидов при многоморфной экссудативной эритеме и синдроме Стивенса–Джонсона, а также иммуноглобулина при синдроме Лайелла спорна, хотя и не отрицается возможность их использования. При лекарственно-обусловленной эозинофилии с системными симптомами рекомендуется максимально раннее назначение системных глюкокортикоидов в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 6–8 нед. с постепенной отменой.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ И ПРЕПАРАТЫ

Пенициллины и цефалоспорины содержат 4-членное лактамное кольцо, которое является общей антигенной детерминантой, обуславливающей перекрестную аллергию внутри этих групп антибиотических ЛС. Бензилпенициллин — одна из наиболее частых причин анафилаксии и других аллергических реакций немедленного типа. Большинство пациентов с аллергией на пенициллин реагируют также и на полусинтетические пенициллины. Особенность реакций на аминопенициллины заключается в высокой частоте развития (5–9%) макулопапулезных (кореподобных) высыпаний.

Аллергия на цефалоспорины наиболее часто выражается в виде эозинофилии (3–8%), макулопапулезных высыпаний (1–3%), лекарственной лихорадки (2%) и положительной реакции Кумбса (1–2%). Реже возникают крапивница, сывороточно-подобные реакции и анафилаксия (0,0001–0,1%). В порядке снижения риска аллергических реакций препараты располагаются следующим образом: цефтриаксон > цефоперазон > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Вероятность развития перекрестных реакций на цефалоспорины у пациентов с аллергией на пенициллин наиболее высока для цефалоспоринов I поколения (10–15%) и минимальна (1–2%) для препаратов III–IV поколения. Тяжелые аллергические реакции встречаются редко. Гематологические реакции на цефалоспорины отмечаются относительно редко, описаны случаи эозинофилии, нейтропении, тромбоцитопении, гемолитической анемии.

В инструкции по использованию **карбапенемов** включено предупреждение о том, что у пациентов с анафилактическими реакциями на β -лактамы в анамнезе (ГНТ) возможно развитие перекрестных аллергических реакций на карбапенемы. Частота возникновения перекрестного реагирования и непереносимости карбапенемов (в частности, меропенема) у детей с документированными аллергическими реакциями на β -лактамы очень низкая (менее 1%).

Сульфаниламиды в целом и ко-тrimоксазол в частности могут быть отнесены к лидерам среди антибиотиков по частоте и многообразию вызываемых нежелательных реакций, нередко опасных для жизни (тяжелые кожные синдромы, анафилаксия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.). Ко-тrimоксазол служит одной из самых частых причин развития аллергических реакций со стороны кожи (фиксированная эритема, крапивница, отек Квинке, узловатая эритема, аллергический васкулит), которые возникают почти у 3,5% пациентов. Среди наиболее опасных реакций, обусловленных приемом ко-тrimоксазола, — тяжелые кожные синдромы — многоморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла. По способности вызывать указанные реакции ко-тrimоксазол превосходит все применяемые в настоящее время антибиотики препарата. Относительный риск развития синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла при назначении ко-тrimоксазола в 12 раз выше, чем при использовании цефалоспоринов, и в 16 раз выше, чем при лечении фторхинолонами. Применение ко-тrimоксазола считается наиболее частой причиной фиксированных лекарственных высыпаний с самыми разнообразными клиническими симптомами: кольцевидных гиперпигментированных пятен, эритемы, крапивницы. Несколько реже как проявление гиперчувствительности к ко-тrimоксазолу развиваются лекарственная лихорадка, интерстициальный нефрит, асептический менингит. По данным длительных исследований, проведенных в Нидерландах, ко-тrimоксазол выходит на первое место среди антибиотиков ЛС по частоте развития анафилактических реакций. На фоне приема ко-тrimоксазола у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нередко развивается гемолитическая анемия. Описаны случаи апластической анемии, агранулоцитоза, лейкопении.

Аллергические реакции на **фторхинолоны** (чаще всего кожные высыпания) встречаются у 0,5–3% пациентов. Анафилаксия — крайне редкое явление при применении фторхинолонов. Летальные случаи аллергических васкулитов описаны при применении ципрофлоксацина и офлоксацина, сывороточно-подобный

синдром — при в/в введении ципрофлоксацина. Одной из специфических аллергических реакций фторхинолонов являются реакции фотосенсибилизации, развивающиеся после назначения этих препаратов и воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей. Клинические признаки, подобные симптомам солнечного дерматита (эрitemа, чувство жжения), могут прогрессировать до образования полостных элементов (везикулы, буллы). В типичных случаях поражаются открытые участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечных лучей (лицо, шея, кисти рук). Наиболее часто фототоксические реакции вызывают спарфлоксацин (в 11 раз чаще, чем ципрофлоксацин) и ломефлоксацин. В порядке снижения риска таких реакций фторхинолоны можно расположить следующим образом: ломефлоксацин > спарфлоксацин > пефлоксацин > ципрофлоксацин > норфлоксацин = офлоксацин. Описаны единичные факты развития токсического эпидермального некролиза, кожного васкулита, фиксированных высыпаний, аллергической нефропатии.

Макролиды — одни из самых безопасных классов антибиотиков. Аллергические реакции при их применении отмечаются очень редко и протекают в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

Тетрациклины обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Отмечаются перекрестные реакции на все препараты группы тетрациклических. При применении доксициклина относительно часто наблюдаются фототоксические реакции.

Аллергические реакции при применении **линкозамидов** могут выражаться в виде отека Квинке, сыпи, анафилаксии и многоформной эксудативной эритемы.

Частота возникновения аллергических реакций (чаще макулопапулезной сыпи и крапивницы) при применении **полимиксинов** составляет около 2%. Незначительный выраженный зуд, не требующий отмены препарата, отмечался у 22% пациентов, получавших полимиксин в/в. Сообщалось о нескольких эпизодах сыпи у пациентов на фоне терапии полимиксином. Описаны эпизоды возникновения контактного дерматита (экзема и эритематозные высыпания) при местном применении полимиксинов, в том числе и в виде глазных капель и мазей.

При применении **линезолида** крайне редко отмечается развитие анафилаксии, ангионевротического отека, сыпей, буллезного поражения кожи, подобного синдрому Стивенса–Джонсона. Возникающие гематотоксические эффекты (в первую очередь, тромбоцитопения) на фоне применения линезолида не являются аллергическими и связаны с подавлением функции костного мозга.

Хлорамфеникол может вызывать аллергические реакции 2 типов: 1) анафилактические реакции (внезапное падение АД, тахикардия, кожные аллергические реакции, крапивница, бронхоспазм, отек Квинке и др.), которые могут возникать и при местном применении препарата (например, в глазных каплях или мазях), и 2) реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, контактный дерматит при местном применении), однако эти реакции возникают редко (ГНТ) и очень редко (ГЗТ). Описаны случаи развития аллергической реакции Яриша–Герксгеймера при лечении хлорамфениколом пациентов

с брюшным тифом, которая возникала в первые сутки после начала лечения и проявлялась лихорадкой, падением АД, отеком, тахикардией, тошнотой, миокардитом и сыпью. Применение хлорамфеникола может приводить к развитию серьезных и потенциально фатальных нежелательных эффектов, включая факты серьезных гематотоксических реакций (апластической анемии, угнетения костно-мозгового кроветворения), однако данные реакции не истинно аллергические.

При применении **аминогликозидов** аллергические реакции развиваются очень редко. На фоне применения гентамицина очень редко возможно развитие анафилактоидных реакций и отека горлани, несколько чаще возникает контактный дерматит. Описаны лекарственная лихорадка, макулопапулезная сыпь, экзфолиативный дерматит при применении стрептомицина.

Применение **гликопептидов** (особенно ванкомицина) иногда может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток (гистаминолибирующее действие) и как следствие развитие анафилактоидных реакций, проявляющихся чаще всего синдромом «красного человека» (или «красной шеи»), для которого характерны эритема головы и шеи, кожный зуд, жжение. Как правило, данная реакция развивается через 1 ч после начала инфузии. В тяжелых ситуациях возможно развитие отека, гипотонии, болей за грудиной и очень редко тяжелой кардиотоксичности вплоть до летального исхода. Частота развития анафилактоидных реакций достаточно высока и может достигать 50%. Медленное, в течение одного часа и более, в/в введение ванкомицина предупреждает развитие реакций у большинства пациентов.

При применении **нитроimidазолов** могут развиваться аллергические реакции немедленного и замедленного типа. Тяжелые анафилактические реакции на нитроимидазолы в целом и метронидазол в частности встречаются редко. Иногда отмечаются сыпь, зуд и др.

Аллергические реакции на **нитрофураны** могут проявляться в виде кожной сыпи и зуда, артраптоза и миалгии, эозинофилии, лихорадки, очень редко — анафилактического шока. Описаны случаи развития волчаночноподобного синдрома, многоформной экссудативной эритемы и синдрома Лайелла. Аллергические реакции перекрестны ко всем нитрофуранам. Специфическая реакция на нитрофурантоин — развитие аллергического альвеолита и пневмонита.

Нежелательные аллергические и иммуноопосредованные реакции на фоне применения **ПТП** регистрируются значительно реже, чем токсические эффекты, возникающие при их использовании. Реакции гиперчувствительности могут включать тяжелые и потенциально фатальные реакции, включая анафилаксию, синдром Лайелла, тяжелую аутоиммунную цитопению, лекарственную лихорадку, интерстициальный нефрит. Кроме этого возможно возникновение реакций со стороны кожи, тяжесть которых также может варьировать от легкой до жизнеугрожающей. Более высокая частота кожных реакций при применении ПТП наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом. Наиболее часто реакции гиперчувствительности манифестируют в виде кожных реакций (80% случаев), преимущественно крапивницы или макулопапулезной сыпи. Более редко регистрируются тромбоцитопения, анафилактический шок, системная токсикодермия. Наиболее часто (почти треть от всех случаев) реакции гиперчувствительности возникают при применении пиразинамида.

При использовании **осельтамивира** описаны случаи серьезных кожных реакций, на фоне применения **занамивира** зарегистрированы случаи бронхоспазма, крапивницы, ангионевротического отека (редко).

На фоне применения **ацикловира** возможно развитие нескольких типов реакций, в основном кожных (дерматита, кожного зуда, сыпи, крапивницы, васкулита, периферических отеков, узловатой эритемы и других экзантем). При парентеральном введении препарата может возникать контактный дерматит и макулезная сыпь; при местном применении — разнообразные кожные проявления. При использовании **валацикловира** возможно развитие диффузной эритемы и кожного зуда.

При использовании противовирусных препаратов прямого действия против вируса гепатита С, в частности **телапревира**, очень часто (у каждого второго пациента) возникает сыпь легкой или умеренной степени выраженности по типу экзематозного дерматита, которая достаточно редко требует отмены препарата и более чем в 90% хорошо контролируется применением антигистаминных ЛС, глюкокортикоидов местно и увлажняющими эмульсиями.

Аллергические реакции на **противогрибковые препараты** в клинической практике встречаются крайне редко. До сих пор патогенез развития гиперчувствительности к азолам остается неизвестным. Описаны спорадические случаи развития контактного дерматита при местном применении противогрибковых средств.

Гиперчувствительность к **противопротозойным и противогельминтным препаратам** встречается редко.

ДИАГНОСТИКА И ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ

Тип и клинические проявления развивающегося иммунологического ответа зависят от применяемого ЛС, природы заболевания, по поводу которого назначается лечение, иммунного статуса пациента и ряда других факторов. В связи с этим определение механизма развития нежелательной реакции, а главное дальнейшей тактики ведения пациента во многом весьма затруднительно. Именно клинико-анамнестические данные должны стать основными критериями при выявлении вероятной истинной аллергии на антибиотики. Ключевыми моментами в каждом отдельном случае может быть характер симптомов, время возникновения реакции после назначения антибиотиков, длительность симптоматики, а также сопутствующий прием других ЛС (в том числе и безрецептурных) и биологически активных добавок. Перечень предлагаемых лабораторных тестов и принципы ведения больных с различными типами аллергических реакций представлены в табл. 87. К сожалению, многие лабораторные тесты для выявления различных видов аллергических реакций недоступны в большинстве лечебных учреждений РФ.

Определение специфических IgE-антител в сыворотке крови характеризуется высокой специфичностью (97–100%), но низкой чувствительностью (29–68%), в связи с чем высокую диагностическую ценность имеет положительный ответ, низкую — отрицательный (т.е. даже при отсутствии антител к антибиоти-

Таблица 87

Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью

Тип реакции	Лабораторные обследования	Лечебная тактика
Тип I (IgE-опосредо-ванные)	Кожные аллергологические пробы (скарификационный, прик-тест, внутрикожные пробы). Определение специфических IgE в сыворотке крови (РАСТ, ИФА*). Триптаза сыворотки**	Немедленная отмена причинно-значимого препарата. Терапия неотложных состояний (рассмотреть необходимость назначения адреналина, системных глюкокортикоидов, антигистаминных ЛС, бронходилататоров). Госпитализация в случае тяжелого течения аллергической реакции
Тип II Цитотоксические (цитолитические)	Прямая и непрямая проба Кумбса	Немедленная отмена причинно-значимого препарата. Рассмотреть целесообразность назначения системных глюкокортикоидов. Гемотрансфузии в случае тяжелого течения
Тип III (иммуно-комплексные)	СОЭ. С-реактивный белок. Определение иммунных комплексов, антинуклеарных антител, антигистоновых антител. Биопсия ткани для проведения иммунофлюoresцентных исследований	Немедленная отмена причинно-значимого препарата. Рассмотреть целесообразность назначения НПВС, системных глюкокортикоидов. Плазмоферез в случае тяжелого течения
Тип IV (отсроченные, клеточно-опосредованные)	Аппликационный кожный тест. Тесты оценки пролиферации лимфоцитов***	Немедленная отмена причинно-значимого препарата. Рассмотреть необходимость назначения топических или системных (в случае тяжелого течения) глюкокортикоидов

* РАСТ — радиоаллергосорбентный тест, полуколичественный метод определения IgE-антител в сыворотке крови. ИФА — иммуноферментный анализ.

** Триптаза (или сериновая протеаза), высвобождаемая из тучных клеток и определяемая в крови, является единственным, доступным в настоящее время маркером для диагностики острых аллергических реакций.

*** Только в исследовательских целях.

кробному препарату полностью нельзя исключить аллергию). Специфические IgE-антитела в сыворотке определяются только к пенициллину и его дериватам и цефалоспоринам. Данный диагностический метод непригоден для использования у пациентов, у которых аллергические реакции на β -лактамы были в давнем прошлом, в связи с возможностью самоэлиминации антител. Кроме того, результаты определения специфических IgE нередко не совпадают с результатами кожного тестирования.

Прик- и внутрикожные аллергологические пробы (кожные тесты) применяются для диагностики IgE-опосредованных реакций на пенициллин и реже на аминопенициллины и цефалоспорины. Кожные тесты — наиболее надежный метод диагностики аллергических реакций 1-го типа на β -лактамы (прогностическая ценность отрицательного ответа 100%, положительного — 40–100%), однако они абсолютно бесполезны, если речь идет о не-IgE-опосредованных ал-

лергических реакциях (например, сывороточно-подобном синдроме, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке). В Европе используется диагностикum Diater® (Diater Laboratories, Испания), в США — PrePen® (Allerquest LLC, США). Диагностикum PrePen® содержит бензилпенициллоил полилизин (главная детерминанта + полилизин), Diater® — главную детерминанту + смесь малых детерминант (пениллоат, пенициллоат, пенициллин, пениканил), поскольку использование кожных тестов без главной детерминанты не рекомендуется. Серьезные реакции на тестирование крайне редки. К сожалению, в РФ до сих пор не зарегистрированы аллергены для кожного тестирования, используемого в диагностике аллергических реакций на пенициллин. Нельзя не подчеркнуть недопустимость использования нативного препарата бензилпенициллина для проведения кожных тестов, что иногда практикуется в отдельных лечебных учреждениях.

Кожные пробы (прик- и внутрикожный тест) на нативные цефалоспорины нестандартизированы, но положительные результаты кожного тестирования с использованием нераздражающих концентраций цефалоспоринов (10-кратное разведение от полной дозы или 10 мг/мл для большинства цефалоспоринов) свидетельствуют о наличии специфических IgE-антител. Отрицательные результаты тестирования не исключают наличия аллергии. Пациентам с наличием в анамнезе аллергических реакций на пенициллин перед назначением цефалоспоринов рекомендуется проведение кожных тестов на пенициллин.

Отрицательные результаты кожного тестирования с использованием главной и минорных детерминант пенициллина у пациентов с анамнезом IgE-опосредованных реакций на пенициллин (независимо от степени их тяжести) служат основанием для безопасного назначения цефалоспоринов. Положительные результаты кожного тестирования на пенициллин свидетельствуют о необходимости назначения альтернативных антибиотиков (не-β-лактамов) или цефалоспоринов с провокационной пробой. При невозможности проведения кожного тестирования следует ориентироваться на данные анамнеза и взвешенно оценить необходимость лечения конкретным препаратом (например, β-лактамом).

Если замена антибиотика, являющегося предположительно причиной аллергической реакции, невозможна, необходимо проведение провокационной пробы. Противопоказаниями к проведению провокационной пробы служит перенесенный ранее синдром Стивенса-Джонсона или Лайелла. Родителей пациента и самого пациента необходимо проинформировать о возможном риске и получить согласие на проведение провокационной пробы. Процедура выполняется специалистом, имеющим опыт проведения таких проб и подготовленным для оказания помощи пациентам с анафилактическими реакциями. Пробы должны проводиться в лечебных учреждениях, где имеется ОРИТ, или в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях в кабинете, оборудованном для оказания неотложной помощи при возникновении анафилактической реакции. Провокационные пробы начинают с дозы, равной $1/_{100}$ от разовой терапевтической. Если нет проявлений аллергии, повторно назначают антибиотик с интервалом 15 мин при парентеральном введении или 60 мин при приеме внутрь в дозе $1/_{10}$ от разовой. При отрицательном результате следующую дозу повышают в 10 раз, т.е. достигают терапевтической. Если у пациента в течение последнего года имели место тяжелые анафилактические реакции, процедуру постановки про-

