

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений и условных обозначений.	6
Глава 1. Лекарственная аллергия.	7
Глава 2. Распространенность и этиологическая структура лекарственной аллергии у детей	15
2.1. Антибактериальные препараты.	19
2.2. Сульфаниламидные препараты.	20
2.3. Группа ненаркотических анальгетиков, нестероидные противовоспалительные средства	21
2.3.1. Пиразолонь	21
2.3.2. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*) и другие нестероидные противовоспалительные средства	22
2.4. Местные анестетики	23
2.5. Противосудорожные средства	23
2.6. Биологические препараты.	24
2.7. Витамины и другие лекарственные средства	26
2.8. Реакции гиперчувствительности на медикаментозные средства в периоперационном периоде	28
2.9. Перекрестные аллергические реакции на лекарственные средства	32
Глава 3. Патогенез лекарственной аллергии	37
Глава 4. Клинические проявления лекарственной аллергии	58
4.1. Кожные поражения при лекарственной аллергии	59
4.2. Системные и органнье поражения при лекарственной аллергии	71
4.3. Клинические проявления лекарственной аллергии со стороны внутренних органов	80
4.3.1. Поражение органов дыхания при лекарственной аллергии	80

4.3.2. Поражения желудочно-кишечного тракта	85
4.3.3. Поражение почек при лекарственной аллергии.	85
4.3.4. Лекарственная системная красная волчанка	86
4.3.5. Поражение сердца при лекарственной аллергии.	86
4.3.6. Проявление острой лекарственной аллергии без сопутствующих аллергических заболеваний.	87
Глава 5. Диагностика лекарственной аллергии.	92
Глава 6. Неиммунологически опосредованные лекарственные гиперчувствительные реакции	111
Глава 7. Терапия клинических проявлений лекарственной аллергии.	128
7.1. Современные подходы к лечению лекарственной аллергии.	130
7.2. Вопросы терапевтической тактики при острых проявлениях лекарственной аллергии	133
7.2.1. Анафилаксия	133
7.2.2. Сывороточная болезнь	138
7.2.3. Крапивница и ангиоотек	138
7.2.4. Экзантемы	139
7.2.5. Обострение атопического дерматита	139
7.2.6. Острые токсико-аллергические реакции.	140
7.2.7. Фиксированные дерматиты	142
7.2.8. Фотодерматозы.	142
7.2.9. Строфулюс	143
7.2.10. Аллергические васкулиты	143
7.2.11. Приступ бронхиальной астмы	143
7.2.12. Стенозирующий ларинготрахеит.	144
7.2.13. Аллергический стоматит	144
7.2.14. Лекарственные аллергические реакции со стороны крови.	144
Глава 8. Профилактика лекарственной аллергии у детей.	148

ПРЕДИСЛОВИЕ

Лекарственная аллергия — частое проявление аллергии в детском возрасте. В структуре ее значителен удельный вес системных аллергических реакций и клинических форм лекарственной гиперчувствительности с полиорганным поражением. Внедрение современных методов аллергологии и иммунологии в решение проблемы медикаментозной аллергии за последние два десятилетия позволило получить новые данные о распространенности, этиологической структуре, механизмах развития лекарственной аллергии, разработать новые методы ее диагностики, лечения и профилактики.

В издании на основании собственных исследований и данных современной литературы представлены распространенность, этиологическая структура, патогенез, клиническая характеристика, диагностика, лечение и профилактика лекарственной аллергии у детей.

Книга адресована педиатрам, аллергологам, иммунологам, дерматологам, пульмонологам, другим врачам смежных специальностей. Авторы выражают надежду, что она будет полезной врачам в своевременном выявлении, лечении и профилактике лекарственной аллергии у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	– торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
♠	– лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
ЛС	– лекарственное средство
НПВС	– нестероидное противовоспалительное средство
ОТАР	– острая токсико-аллергическая реакция
ТТЕЭЛ	– тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЦОГ	– циклооксигеназа
DRESS	– лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (от англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
HLA	– лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости) человека (от англ. human leukocyte antigens)
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
RAST	– радиоаллергосорбентный тест (от англ. radioallergosorbent test)

Глава 1

Лекарственная аллергия

Лекарственная аллергия — серьезный тип побочных реакций на лекарственные средства (ЛС), который не только влияет на качество жизни пациентов, затрудняет лечение основного заболевания, но и в ряде случаев является потенциально угрожающим жизни патологическим состоянием.

Побочные реакции на лекарства являются любые нежелательные реакции, которые проявляются при использовании рекомендуемых для профилактики, диагностики или лечения доз препаратов [1]. Побочными реакциями на ЛС являются общими в повседневной клинической практике, затрагивая до 15–25% больных; при этом у 7–13% пациентов наблюдаются серьезные реакции на ЛС [2, 3].

Побочные реакции на ЛС классифицируются на реакции предсказуемые, которые могут произойти у любого пациента (тип А), — эти реакции связаны с механизмом действия ЛС, и реакции непредсказуемые, которые наблюдаются только у восприимчивых лиц (тип В) (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Типы неблагоприятных реакций на лекарственные средства (по Доña, 2014, с изменениями) [4]

Неблагоприятные реакции на лекарства	Тип А	Связаны с фармакологическим действием	Токсичность препарата
			Побочные эффекты
			Вторичные эффекты
			Взаимодействие препаратов

Тип В	Не связаны с фармакологическим действием	Индивидуальная непереносимость		
		Идиосинкразия		
		Гиперчувствительные реакции	Иммунные	IgE-опосредованные
				T-клеточно-опосредованные
	Неиммунные	Генез различный		

Примечание. IgE — иммуноглобулин E.

Предсказуемые реакции являются наиболее распространенным типом побочных реакций на ЛС, как правило, зависят от дозы лекарства и, как уже отмечено выше, обусловлены известными фармакологическими эффектами ЛС (например, передозировка, особенности взаимодействия лекарственных препаратов).

Непредсказуемые реакции наблюдаются примерно у 20–25% пациентов с непереносимостью ЛС; эти реакции, как правило, не связаны с прямым фармакологическим действием препаратов [1, 4].

Лекарственная аллергия является одним из видов непредсказуемых побочных реакций на ЛС, которые охватывают широкий спектр иммунологических реакций гиперчувствительности с различными механизмами и клиническими проявлениями [1, 5]. Таким образом, лекарственная аллергия включает такие нежелательные реакции на ЛС, иммунологическая основа которых доказана или высоковероятна.

Клинические проявления лекарственной аллергии весьма разнообразны и охватывают широкий перечень симптомов, синдромов и нозологических вариантов. Среди них анафилаксия, крапивница и ангионевротический отек, различные варианты экзантем, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS — от англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) или синдром медикаментозной гиперчувствительности, свистящее дыхание и/или одышка, гепатит, нефрит, артралгии или артрит и гематологические состояния (лейкопения, тромбоцитопения).

Аллергические реакции на ЛС не имеют, как правило, прямой взаимосвязи с фармакологическим действием препаратов и могут возникать

даже при применении низких доз медикаментов, значительно уступающих лечебным дозировкам.

В соответствии с имеющимися международными согласительными документами аллергические (иммуноопосредованные) реакции на ЛС классифицируют с учетом их клинической манифестации и ведущего иммунопатологического механизма их формирования.

Клинически в зависимости от времени, прошедшего между введением препарата и началом симптомов, выделяют следующие реакции.

- Немедленные (immediate) реакции на ЛС (обычно возникают в течение первого часа после попадания ЛС в организм, но могут возникать в первые 6 ч после экспозиции ЛС).
- Ненемедленные (nonimmediate) реакции на ЛС (возникают в любое время, по прошествии 1 ч и до нескольких дней после экспозиции препарата).

С учетом преобладающих иммунных механизмов аллергические реакции на ЛС классифицируют в соответствии с модифицированной классификацией иммунопатологических реакций Gell и Coombs'. Эта система классификации включает реакции немедленного типа, опосредованные антителами, представленными иммуноглобулинами (Ig) класса E (тип I), цитотоксические реакции, опосредованные антителами, представленными IgG или IgM (тип II), иммунокомплексные реакции (тип III) и реакции гиперчувствительности замедленного типа, опосредованные клеточными иммунными механизмами, такими как рекрутинг и активация Т-клеток (тип IV) [6]. Механизмы, клинические проявления, а также сроки этих иммунных реакций приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Классификация аллергических реакций на лекарства: механизмы, клинические проявления, а также сроки реакций [6–8]

Тип реакции	Тип иммунного ответа	Патофизиологические механизмы	Клинические симптомы	Типичная хронология реакции
I	IgE-зависимый, реактивный	Дегрануляция тучных клеток и базофилов	Анафилактический шок, ангиоотек, крапивница, бронхоспазм	В пределах 6 ч после последнего приема лекарства

Тип реакции	Тип иммунного ответа	Патофизиологические механизмы	Клинические симптомы	Типичная хронология реакции
II	IgG-, IgM-зависимый цитотоксический	IgG и комплемент-зависимая цитотоксичность	Цитопения	5–15-й дни после начала воздействия лекарства
III	IgM- или IgG- и комплемент-иммунокомплексный	Отложение иммунных комплексов	Сывороточная болезнь, крапивница, васкулит	7–8-й дни для сывороточной болезни и крапивницы, 7–21-й дни для васкулита после воздействия лекарства
IV	Опосредованный Т-лимфоцитами, замедленный	Опосредованное воспаление с высвобождением цитокинов, медиаторов, может быть с активацией и рекрутингом эозинофилов, моноцитов нейтрофилов	Экзема, пятнисто-папулезная экзантема, фиксированный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзематозный пустулез и др.	1–28-й дни после начала воздействия лекарства

Псевдоаллергические реакции (неаллергические или неиммуноопосредованные реакции) представляют другой тип непредсказуемых нежелательных реакций на лекарства. Эти реакции часто клинически неотличимы от истинных иммунологически опосредованных аллергических реакций, так как имеют с ними идентичные эффекторные механизмы

формирования, но псевдоаллергические реакции не имеют иммунологической специфичности.

В отличие от иммунных реакций на лекарства псевдоаллергические реакции не связаны с выработкой антител или сенсibilизированных Т-клеток. В основе этих реакций лежат эффекты препаратов, обладающих способностью через свои химические или фармакологические свойства непосредственно стимулировать высвобождение или активацию воспалительных медиаторов, таких как гистамин (из тучных клеток, базофилов), простагландины, лейкотриены, или кинины. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), наркотические средства и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются наиболее распространенными причинами этих не аллергических (псевдоаллергических) реакций [8, 9].

Идентификация лекарственной аллергии является сложной задачей, учитывая множество симптомов и клинических проявлений, связанных с этим заболеванием. Аллергические реакции на лекарства непредсказуемы; тем не менее существует повышенный риск гиперчувствительности к препарату:

- у пациентов с муковисцидозом, длительно получающих антибиотики;
- у пациентов с вирусом иммунодефицита человека/синдромом приобретенного иммунодефицита, которые получают сульфаметоксазол + триметоприм, или если у пациентов имеется человеческий лейкоцитарный антиген HLA¹-B*5701 и они получают антиретровирусный препарат абакавир;
- в других генетически восприимчивых популяциях, например ханьцев с HLA-B*1502, у которых развился синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз из-за карбамазепина; у пациентов с HLA-B*5801 повышен риск реакций на аллопуринол, у лиц с HLA-A*32:01, получающих ванкомицин, имеет место высокий риск развития лекарственной реакции с эозинофилией и синдромом системных симптомов;
- у пациентов с аллергическими заболеваниями в анамнезе;
- у пациентов с вирусной инфекцией Эпштейна–Барр.

Факторы, связанные с повышенным риском развития аллергии на ЛС, включают возраст, пол, генетический полиморфизм, некоторые

¹ HLA (от англ. human leukocyte antigens) — лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости) человека.

вирусные инфекции и факторы, связанные с особенностями применения ЛС (частота воздействия, пути введения, молекулярный вес).

Лекарственная аллергия, как правило, чаще встречается у детей, молодых и среднего возраста пациентов и чаще у женщин, чем у мужчин. Восприимчивость к лекарственной аллергии зависит от генетических особенностей в синтезе ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Кроме того, парентеральные пути введения медикаментов обладают большим риском для возможного развития аллергических реакций на лекарства, чем пероральный прием препаратов. Внутривенное введение лекарств ассоциировано с более тяжелыми реакциями на ЛС. Препараты, имеющие большие макромолекулы (например, инсулин или лошадиные антисыворотки), или препараты, являющиеся гаптенами (связываются с тканями или белками крови и вызывают иммунный ответ), также демонстрируют большую вероятность формирования (возникновения) реакций гиперчувствительности.

Диагноз лекарственной аллергии требует тщательного сбора и анализа анамнеза, детального физикального обследования, выявления симптомов, которые имеют фактическую и временную связь с аллергическими реакциями, вызванными ЛС. В зависимости от анамнеза и данных общеклинического обследования, в дальнейшем могут понадобиться дополнительные диагностические тесты, включая проведение кожных тестов и тестов *in vitro* [1, 4, 5, 10, 11].

Наиболее эффективной стратегией для управления лекарственной аллергией является предотвращение или прекращение применения «виновных» препаратов, которые могут быть заменены на альтернативные препараты с иными химическими структурами. Перекрестную реактивность среди препаратов также следует принимать во внимание при выборе альтернативных [1, 12].

Дополнительная терапия при ведении пациентов с реакциями гиперчувствительности на ЛС является в основном симптоматической, посиндромной и поддерживающей. Например, местные глюкокортикоиды и пероральные антигистаминные препараты могут быть полезны для купирования кожных симптомов. В случае анафилаксии препаратом выбора служит эпинефрин (Адреналин*), который вводят путем внутримышечной инъекции в переднебоковую часть бедра. Системные кортикостероиды могут быть также использованы для лечения тяжелых системных реакций. Тяжелые реакции на лекарства, такие как синдром Стивенса–Джонсона или синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), лучше всего лечить в отделении интенсивной терапии [1, 12].

Если при наличии медикаментозной аллергии к конкретному препарату не удастся подобрать адекватной альтернативы и нет возможности отменить данный вид лечения, то может быть рассмотрена возможность проведения специфической иммунотерапии данными ЛС для индукции толерантности к «виновному» препарату.

Установленный диагноз лекарственной аллергии позволяет целенаправленно проводить превентивные меры, направленные на избежание возникновения гиперчувствительных реакций на медикаментозные препараты, к которым ранее уже были отмечены аллергические реакции.

Литература

1. Khan D.A., Solensky R. Drug allergy // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010. Vol. 125. N. 2. Suppl 2. P. S126–S1237. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028.
2. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // *JAMA*. 1998. Vol. 279. N. 15. P. 1200–1205. DOI: 10.1001/jama.279.15.1200.
3. Gandhi T.K., Weingart S.N., Borus J. et al. Adverse drug events in ambulatory care // *The New England journal of medicine*. 2003. Vol. 348. N. 16. P. 1556–1564. DOI: 10.1056/NEJMsa020703.
4. Dona I., Barrionuevo E., Blanca-Lopez N. et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2014. Vol. 24. N. 3. P. 143–153.
5. Vervloet D., Durham S. Adverse reactions to drugs // *BMJ*. 1998. Vol. 316. N. 7143. P. 1511–1514. DOI: 10.1136/bmj.316.7143.1511.
6. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. The classification of allergic reactions underlying disease / In: Gell P.G.H., eds. *Clinical aspects of immunology*. London: Blackwell Sci, 1963. P. 317–337.
7. Simons F.E., Arduzzo L.R., Bilo M.B. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis // *The World Allergy Organization journal*. 2014. Vol. 7. N. 1. P. 9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9.
8. Pichler W.J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N. 8. P. 1457–1471. DOI: 10.1111/all.13765.
9. Wohrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management // *Allergo journal international*. 2018. Vol. 27. N. 4. P. 114–121. DOI: 10.1007/s40629-018-0064-0.
10. Pirmohamed M., Park B.K. Adverse drug reactions: back to the future // *British journal of clinical pharmacology*. 2003. Vol. 55. N. 5. P. 486–492. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01847.x.

11. Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clinical and experimental allergy*. 2009. Vol. 39. N. 1. P. 43–61. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x.
12. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy // *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009. Vol. 29. N. 3. P. 405–418. DOI: 10.1016/j.iac.2009.04.005.
13. Descamps V., Ranger-Rogez S. DRESS syndrome // *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2014. Vol. 81. N. 1. P. 15–21. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.05.002.
14. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // *РМЖ*. 2018. Т. 26. № 8-1. P. 28–32.
15. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy // *Toxicology*. 2005. Vol. 209. N. 2. P. 209–216. DOI: 10.1016/j.tox.2004.12.024.
16. Sanz M.L., Gamboa P.M., De Weck A.L. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity // *Current pharmaceutical design*. 2008. Vol. 14. N. 27. P. 2803–2808. DOI: 10.2174/138161208786369722.
17. Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy // *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009. Vol. 29. N. 3. P. 555–566. DOI: 10.1016/j.iac.2009.04.011.
18. Frumin J., Gallagher J.C. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? // *The Annals of pharmacotherapy*. 2009. Vol. 43. N. 2. P. 304–315. DOI: 10.1345/aph.1L486.
19. Saxon A., Adelman D.C., Patel A. et al. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1988. Vol. 82. N. 2. P. 213–217. DOI: 10.1016/0091-6749(88)91001-9.
20. Romano A., Gaeta F., Arribas Poves M.F., Valluzzi R.L. Cross-Reactivity among Beta-Lactams // *Current allergy and asthma reports*. 2016. Vol. 16. N. 3. P. 24. DOI: 10.1007/s11882-016-0594-9.
21. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с.
22. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Ч. 1 // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 5. С. 27–40.