

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИБИОТИКИ

методическое пособие

Антибиотики являются одной из самых частых причин лекарственной аллергии, наиболее часто вызывает развитие АР β -лактамы. Для этой группы антибиотиков наиболее детально разработаны диагностические подходы и тактика ведения больных. Наиболее информативным и специфическим методом диагностики аллергии на антибиотики являются кожные и провокационные пробы. Лабораторные методы диагностики имеют второстепенное значение. При необходимости применения антибиотика у пациентов с аллергией на него, возможно проведение десенсибилизации, протоколы проведения которой разработаны для β -лактамов и ко-тримоксазола.

Для врачей терапевтов, урологов, акушеров-гинекологов, клинических фармакологов.

Авторы:

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии д.м.н., профессор Л.С. Страчунский, к.м.н. В.В. Рафальский.

Контактный адрес:

В.В.			Рафальский
Тел.:	(0812)	611301,	611327
Факс:		(0812)	611294
Эл. почта:	raf@antibiotic.ru		

Содержание

Часть I

- **Факторы риска развития АР на АП**
 - Факторы риска со стороны АП
 - Факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией
 - Факторами риска со стороны больного
- **Классификация АР на антибиотики**
- **Клинические проявления АР на антибиотики**
 - Полиорганные поражения:
 - Анафилаксия
 - Сывороточноподобный синдром
 - Лекарственная лихорадка

- Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), и токсический эпидермальный некролизис (ТЭН) или синдром Лайелла

Кожные проявления:

- Крапивница и отек Квинке
- Макулопапулезная или кореподобная сыпь
- Контактный аллергический дерматит
- Реакции фотосенсибилизации
- **Диагностика аллергических реакций на антибиотики**
 - Кожные аллергологические пробы
 - Провокационные пробы
 - Подъязычный тест
 - Тест торможения естественной миграции лейкоцитов
 - Лабораторные методы

Часть II

- **Ведение больных с аллергией на АП**
 - Аллергические реакции на β -лактамы:
 - o Пенициллин
 - o Цефалоспорины
 - o Карбапенемы
 - o Монобактамы
 - Десенсибилизация к β -лактамам
 - АР на сульфаниламиды и ко-тримоксазол
 - АР на другие антибиотики
- **Литература**

Часть I

В последние годы внимание практических врачей к проблеме аллергии на антибактериальные препараты (АП) несколько снизилось. Это связано, в первую очередь, с тем, что в распоряжении врача имеется широкий выбор АП, позволяющих подобрать адекватную замену препарату, вызвавшему аллергию. В то же время, среди лекарственных средств, вызывающих развитие аллергических реакций наиболее часто (до 80% всех реакций), большинство исследователей называют АП.

Ввиду того, что часто к аллергии неоправданно относят другие типы нежелательных лекарственных явлений, такие как токсические реакции, идиосинкразию, нарушения микробного пейзажа, целесообразно дать определение лекарственной аллергии.

Аллергические реакции (АР) или реакции гиперчувствительности на антибиотики – это иммунологический ответ на антибиотик или его метаболиты, приводящие к развитию клинически значимых нежелательных реакций. Для этих реакций характерны следующие черты:

1. В их основе лежат иммунологические механизмы.

2. Реакции встречаются у относительно небольшого количества больных.
3. Возникают после предшествующего контакта с данным АП или препаратом с подобным химическим строением.
4. Развиваются быстро, при повторной встрече с аллергеном.

Факторы риска развития АР на АП

Существует ряд факторов, влияющих на развитие и выраженность АР на АП. Их можно разделить на 3 группы: связанные с АП, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией, связанные с особенностями пациента.

Факторы риска со стороны АП включают особенности метаболизма и режимы дозирования (доза, длительность и частота введения), а также пути его введения. Большинство иммунологически опосредованных реакций возникают на метаболиты АП. Например, **пенициллин** имеющий низкую иммуногенность, быстро метаболизируется с образованием нескольких иммунологически реактивных детерминант. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) реже вызывают сенсibilизацию, чем длительное парентеральное применение антибиотиков в высоких дозах. Частые повторные курсы с большей вероятностью могут привести к развитию АР, чем курсы терапии разделенные временным промежутком в несколько лет. По степени риска вызвать сенсibilизацию, пути введения АП располагаются следующим образом: местный > парентеральный > пероральный. Местное применение приводит преимущественно к развитию АР замедленного типа, парентеральное – анафилаксии.

Факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией. При ряде заболеваний возрастает частота АР на антибиотики. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейн-Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина (50-80%), **ко-тримоксазола**. У детей с муковисцидозом чаще развивается бронхоспазм, как проявление лекарственной аллергии на АП.

В то же время, наличие atopических заболеваний (пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит) *не является фактором риска развития АР на антибиотики [1]*. Поэтому, представляется неоправданным ограничение использования АП только лишь на основании наличия у пациента atopии. Однако необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с atopией (бронхиальная астма и др.), могут протекать более тяжело.

Некоторые препараты могут изменять выраженность лекарственной аллергии. Например, β -блокаторы повышают вероятность возникновения и выраженность анафилактических реакций, а также снижают эффективность адреналина при их купировании. Сопутствующая терапия H_1 -блокаторами или **глюкокортикоидами** может снижать выраженность АР. Следует учитывать, что часто для разведения антибиотиков используется прокаин (новокаин), который может являться причиной развития АР.

Факторами риска со стороны больного являются генетические и конституциональные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих АР и др. Дети родителей с АР на АП, имеют в 15 раз более высокий риск развития аллергии на антибиотики. Лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых. Женщины имеют на 35% более высокий риск развития АР со стороны кожи, чем мужчины. Наличие в анамнезе аллергии к любому лекарственному препарату, является фактором риска развития АР на пенициллин. В свою очередь у пациентов с АР на **пенициллин** риск развития реакций на другие АР, не относящиеся в **β-лактамам**, в 10 раз выше, чем в популяции.

Классификация АР на антибиотики

АР разделяют по следующим критериям: механизму развития, времени возникновения и клиническим проявлениям. По механизму развития, согласно классификации Джела и Кумбса (Gell и Coombs, 1975), выделяют четыре типа реакций (**табл. 1**). Все они могут лежать в основе развития АР на АП. По времени развития, в настоящее время, наиболее широко используется классификация по В.В. Levin (1966), в которой учитываются клинические и патогенетические особенности развития реакций (**табл. 2**).

Таблица 1. Классификация АР по механизму развития (Gell и Coombs)

Тип реакции	Описание	Антитела	Клетки	Другие факторы	Клинические проявления
I	IgE-опосредованные (анафилактические, реактиновые)	IgE	Мастоциты, базофилы		Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм и др.
II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG, IgM	НК, нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Комплемент	Гемолитическая анемия, цитопении, нефрит
III	Иммунокомплексные	Комплекс антиген-антитело (IgG, IgM)		Комплемент	Сывороточноподобный синдром, лекарственная лихорадка
IV	Клеточно-опосредованные		Т-лимфоциты		Контактный дерматит

Таблица 2. Классификация АР на антибиотики по времени их развития (В.В. Levine, 1966 с доп.)

Тип реакции	Время развития, часы	Клинические проявления	Примечания
Немедленные	0-1	Анафилаксия Крапивница/отек Квинке Ларингоспазм Отек гортани Гипотензия	Часто обусловлены уже существующими IgE. При аллергии на пенициллин, часто обусловлены сенсибилизацией к минорным детерминантам

Ускоренные	1-72	Крапивница/отек Квинке Отек гортани Ларингоспазм	Часто обусловлены вновь синтезированными IgE. При аллергии на пенициллин , часто обусловлены сенсibilизацией к главной детерминанте
Поздние	> 72	Кореподобная сыпь Интерстициальный нефрит Гемолитическая анемия Нейтропения Тромбоцитопения Сывороточноподобный синдром Лекарственная лихорадка Синдром Стивенса-Джонсона Эксфолиативный дерматит	Как правило, механизм развития не связан с IgE

Клинические проявления АР на антибиотики

Таблица 3. Клинические проявления АР на антибиотики

Полиорганные поражения

- Анафилактические реакции
- Анафилактоидные реакции
- Синдром Стивенса-Джонсона
- Сывороточноподобный синдром
- Аллергические васкулиты
- Лекарственная лихорадка

Моноорганные поражения (преимущественно)

- **Кожа**
 - Крапивница / отек Квинке
 - Кожный зуд без крапивницы
 - Кореподобная сыпь
 - Фиксированная эритема
 - Фотосенсибилизация
 - Контактный дерматит
- **Почки**
 - Острый интерстициальный нефрит
- **Легкие**
 - Бронхоспазм
 - Легочные эозинофильные инфильтраты
- **Кровь**

- Эозинофилия
- Тромбоцитопения
- Гемолитическая анемия
- Гранулоцитопения

Полиорганные поражения

Анафилаксия – острая, развивающаяся в течение 5-30 мин после применения АП опасная для жизни реакция, для которой характерны диффузная эритема, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, аритмии и др. Термин "анафилаксия" применяется для IgE-опосредованных АР, а для реакций с подобной клинической картиной, без иммунологического механизма (псевдоаллергических), применяется термин "анафилактоидные" реакции. Наиболее частой причиной развития анафилаксии является **пенициллин**, который обуславливает до 75% смертей вследствие анафилактических реакций.

Ключевым моментом в терапии анафилактических реакций является раннее и адекватное использование адреналина (но не норадреналина!), который ингибирует высвобождение медиаторов, снижает сосудистую проницаемость, нормализует сосудистый тонус (табл. 4). Применение **глюкокортикоидов** не позволяет контролировать немедленные реакции при анафилаксии, однако позволяет предупредить отсроченные реакции. Применение H₁- и H₂-блокаторов эффективно для купирования кожных проявлений и гипотензии. Гипотензия, резистентная к адреналину и H₁- и H₂-блокаторам, является показанием к восполнению ОЦК, в первую очередь, кристаллоидами. Взрослым, в зависимости от величины артериального давления, вводят 1-2 л физиологического раствора (5-10 мл/кг в течение первых 5 минут инфузии). Дети должны получать до 30 мл/кг физиологического раствора в течение первого часа.

Таблица 4. Ведение больных с анафилактическими реакциями (рекомендации *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 1998*)

1. Установлен диагноз анафилактической реакции
2. Уложить пациента в положение с приподнятыми нижними конечностями
3. Мониторирование жизненно важных функций (пульс, АД, ЧДД) каждые 2-5 минут
4. Введение 0,1% р-ра адреналина п/к¹ или в/м. Доза для взрослых - 0,01 мл/кг (максимум 0,2-0,5 мл) каждые 10-15 минут, для детей – 0,01 мл/кг
5. Кислород (8-10 л/мин) с помощью носовых катетеров; у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом его концентрация должна быть снижена
6. Парентерально H₁-блокаторы: 25-50 мг дифенгидрамина (димедрола), дети – 1-2 мг/кг.
7. Если анафилаксия вызвана инъекцией препарата – ввести 0,15-0,3 мл 0,1% р-ра адреналина в место инъекции
8. При гипотензии или бронхоспазме – транспортировать в отделение интенсивной терапии
9. Купирование гипотензии в/в введением солевых и коллоидных растворов и применением вазопрессоров (допамин)

10. Купирование бронхоспазма: предпочтительно использовать β_2 -агонисты; возможно применение аминофиллина (эуфиллин) 5-6 мг/кг в виде 20-минутной в/в инфузии
11. В/в гидрокортизон – 5 мг/кг или других **глюкокортикоидов** в эквивалентных дозах (в легких случаях – 20 мг преднизолона внутрь). Введение можно повторять через каждые 6 часов
12. У пациентов, получающих до развития анафилаксии β -блокаторы, возможно развитие резистентности на введение адреналина. Им показан глюкагон 1 мг/кг в/в болюсно. При необходимости – длительная инфузия глюкагона 1-5 мг/час
13. У пациентов, получающих β -блокаторы в случае неэффективности применения адреналина, глюкагона, инфузионной терапии, возможно назначение изопроterenола в дозе 1 мг в виде в/в капельного введения со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Однако изопроterenол может усилить угнетение сократительной способности миокарда, вызванной β -блокаторами, вызывать развитие аритмии и ишемии миокарда.

¹ В последнее время рекомендуется использовать только в/м введение адреналина, вследствие его большей безопасности и эффективности (G.Hughes, P.Fitzharris Managing acute anaphylaxis // BMJ.- 1999.- Vol.319.- P.1-2).

Сывороточноподобный синдром (СС). В классическом варианте сывороточная болезнь развивается при введении белков (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.п). Поэтому реакции, аналогичные по клинической картине сывороточной болезни, но развивающиеся при назначении низкомолекулярных соединений, какими являются антибиотики, принято обозначать как СС. В этом случае в качестве антигена выступает комплекс гаптена с эндогенным белком. Основной механизм развития СС связан с образованием иммунных комплексов и с последующей их фиксацией в органах-мишенях, активацией комплемента и цитотоксических клеток.

К АП, наиболее часто являющимися причиной СС, относят **β -лактамы, сульфаниламиды и стрептомицин**. Обычно СС развивается на 7-21 сутки от начала применения антибиотика. Если пациент получал АП ранее, первые проявления могут возникнуть через несколько часов. Наиболее часто отмечается лихорадка и недомогание (100%), крапивница (90%), артралгия (50-70%), лимфаденопатия, поражение внутренних органов (50%).

СС часто разрешается самостоятельно после отмены АП, по мере элиминации из организма иммунных комплексов. При необходимости проводится патогенетическая терапия – короткие курсы **глюкокортикоидов**, мероприятия, направленные на удаление иммунных комплексов (плазмаферез, гемосорбция). При уртикарных высыпаниях применяют H_1 - и H_2 -блокаторы.

Под **лекарственной лихорадкой (ЛЛ)** подразумевают лихорадку, возникновение которой совпадает по времени с применением АП и которая проходит после его отмены, если нет других причин, объясняющих ее возникновение. ЛЛ может быть единственным проявлением лекарственной аллергии. Патогенез ЛЛ окончательно не установлен, наиболее вероятен иммунокомплексный механизм. Наиболее часто ЛЛ вызывают **β -лактамы, сульфаниламиды, стрептомицин, ванкомицин, хлорамфеникол**. У госпитализированных пациентов частота возникновения ЛЛ может составлять до 10%.

Как правило ЛЛ возникает на 6-8 сутки от начала терапии АП и почти всегда разрешается спустя 48-72 часа после его отмены. Однако, при повторном применении препарата, ЛЛ может возникать значительно быстрее – в течение нескольких часов. Лихорадка может достигать до 39,0-40,0°C, типичной температурной кривой не существует. Наиболее специфическим симптомом ЛЛ является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений выраженности

лихорадки). Нередко она сопровождается эозинофилией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ, тромбоцитопенией, зудящими высыпаниями.

Специфической терапии ЛЛ не требуется, необходима немедленная отмена АП, вызвавшего ее развитие. Глюкокортикоиды используются при тяжелых системных реакциях, поражении внутренних органов.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), и токсический эпидермальный некролизис (ТЭН) или синдром Лайелла. Эти синдромы могут протекать как самостоятельно, так и путем перехода более легкой формы в более тяжелую. ССД и ТЭН встречаются с частотой от 1 до 10 (в среднем 1,89) случаев на 1 млн населения в год. Эпидемиологические исследования показали риск их развития при использовании АП (табл. 5).

Таблица 5. Относительный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролизиса, при использовании антибактериальных препаратов (M. Mockenhaupt, E.Schopf, 1997)

Препарат	Относительный риск
Сульфаниламиды	172
Ко-тримоксазол	160
Цефалоспорины	14
Фторхинолоны	10
Тетрациклины	8,1
Аминопенициллины	6,7
Макролиды	1,6

МЭЭ характеризуется развитием полиморфных эритематозных высыпаний спустя 10-14 дней после начала применения АП. 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 при МЭЭ составляет менее 1%.

Более тяжелой формой МЭЭ является ССД, для которого характерно поражение слизистых оболочек (до 90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей). Однако для ССД, в отличие от ТЭН, характерно отторжение эпидермиса не более чем на 10% поверхности тела. Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 1-3 суток предшествуют поражению кожи и слизистых. Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность составляет 5-6%.

ТЭН – острое заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов. При ТЭН отмечается наиболее высокая летальность – 30-40%.

Одним из ключевых моментов в лечении тяжелых кожных синдромов является максимально быстрая отмена АП, ответственного за их развитие. В дальнейшем лечение носит патогенетический

характер: инфузионная терапия, обработка раневой поверхности. Рекомендуется раннее назначение системных **глюкокортикоидов**. Однако их эффективность окончательно не установлена.

Кожные проявления

Кожные реакции являются наиболее частыми проявлениями аллергии к АП. В среднем у 1% госпитализированных пациентов возникают кожные проявления.

Крапивница и отек Квинке являются одними из наиболее распространенных проявлений лекарственной аллергии. Среди АП самой частой причиной развития крапивницы является **пенициллин**. Симптоматика со стороны кожи обычно развивается в течение нескольких часов после применения препарата (в случае предшествующей сенсибилизации) и быстро исчезает после его отмены. Хроническая крапивница (длительностью более 6 недель) может сохраняться и после прекращения приема антибиотика, вызвавшего реакцию. Для выяснения этиологической роли АП можно использовать кожные аллергологические пробы. Однако ряд препаратов (**полимиксин, ципрофлоксацин** и др.) могут вызывать крапивницу без вовлечения IgE, путем активации комплемента или прямого действия на тучные клетки.

Основу лечения крапивницы составляют H_1 -блокаторы. Если сыпь не исчезает, дополнительно можно назначать H_2 -блокаторы. Глюкокортикоиды используют при опасных локализациях высыпаний (лицо, шея) или при неэффективности H_1 - и H_2 -блокаторов.

Макулопапулезная или кореподобная сыпь является одним из самых частых проявлений лекарственной аллергии, чаще возникает при применении **полусинтетических пенициллинов** и **сульфаниламидов**. Обычно локализуется симметрично, проявляется в виде эритематозных пятен и папул, имеющих тенденцию к слиянию, которые редко поражают ладони и подошвы. Сыпь часто возникает на конечностях или местах наибольшего давления.

Высыпания обычно развиваются в течение первой недели применения АП, могут исчезать самостоятельно даже при продолжении его применения. Сыпь не всегда возникает при повторном применении АП, вызвавшего ее впервые. Тем не менее, в редких случаях, высыпания могут прогрессировать вплоть до развития генерализованной эритродермии или эксфолиативного дерматита. Поэтому, при возникновении сыпи, рекомендуется прекратить прием АП.

Контактный аллергический дерматит (КАД) – наиболее типичное проявление АР замедленного типа при нанесении антибиотиков на кожу. Для него характерно наличие зуда, эритемы, везикулезных и макулопапулезных высыпаний, а в случае хронического течения – инфильтрации и лихенизации. Сенсибилизация обычно развивается в течении 5-7 дней, но если антибиотик или другие, сходные по химическому строению препараты, применялись ранее (местно или системно), то КАД может развиваться через 24 часа. Наиболее частой причиной развития КАД является **неомицин**. Терапия заключается в отмене АП и назначении мазей с **глюкокортикоидами**. Необходимо помнить, что в состав мазей, с **глюкокортикоидами** нередко входят антибиотики, которые могут вызывать развитие КАД (табл. 6).

Таблица 6. Антибиотики, входящие в состав мазей с глюкокортикоидами

Торговое название	Антибиотик
<i>Випсогал</i>	Гентамицин
<i>Дипрогент</i>	Гентамицин
<i>Тридерм</i>	Гентамицин
<i>Целестодерм-В с гарамизином</i>	Гентамицин
<i>Оксикорт</i>	Окситетрациклин
<i>Пимафукорт</i>	Неомицин, натамицин
<i>Травокорт</i>	Изоконазол
<i>Микозолон</i>	Миконазол
<i>Ауробин</i>	Триклосан
<i>Полькортолон ТС</i>	Тетрациклин
<i>Синарал Н</i>	Неомицин
<i>Флуцинар Н</i>	Неомицин

Реакции фотосенсибилизации принято подразделять на два типа: фотоаллергические (ФАР) и фототоксические (ФТР) реакции, последние встречаются чаще. Для ФТР реакций характерно развитие после назначения АП и воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей. Эти реакции имеют дозозависимый характер, возникают в течение нескольких часов после применения АП. Клинические проявления подобны симптомам солнечного дерматита (эритема, чувство жжения) и могут прогрессировать до образования полостных элементов (везикулы, буллы). Наиболее часто реакции ФТР могут вызывать **тетрациклины** (чаще доксициклин), **фторхинолоны** (спарфлоксацин >> ломефлоксацин, пефлоксацин >> **ципрофлоксацин** > эноксацин, норфлоксацин, офлоксацин), **налидиксовая кислота**, **цефтазидим**, **триметоприм**.

ФАР развиваются с участием иммунологических механизмов: под воздействием ультрафиолетового облучения АП, или его метаболиты, выступают в роли гаптена, вызывая развитие аллергии. ФАР могут протекать как по немедленному, так и по замедленному типу, обычно проявляются экзематозными высыпаниями, но могут иметь место лихеноидные, уртикарные, буллезные элементы. В типичных случаях поражаются открытые участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечных лучей (лицо, шея, кисти рук).

Описано развитие ФАР при применении **сульфаниламидов**, **пириметамин**, **фторхинолонов** (ломефлоксацин, эноксацин). При их лечении необходимо учитывать, что некоторые H₁-блокаторы (преимущественно фенотиазинового ряда) иногда являются причиной таких реакций.

Диагностика аллергических реакций на антибиотики

Клиническая картина, аллергологический анамнез, кожные аллергологические и провокационные пробы составляют основу диагностики АР на антибиотики. Лабораторная диагностика имеет второстепенное значение в связи с недостаточной надежностью.

Кожные аллергологические пробы (КП). Применение КП основано на том, что сенсibilизация развивается не к нативной молекуле антибиотика, а к комплексам продуктов биотрансформации препарата с белками плазмы. Поэтому применение нативного антибиотика в качестве антигена чаще всего неинформативно, и требуется использование аллергенов, созданных на основе метаболитов АП.

На сегодняшний день детально изучены метаболиты пенициллина и на их основе созданы диагностические аллергены. Для других групп антибиотиков аллергены для постановки КП не разработаны, поэтому КП применяются практически только для диагностики IgE-зависимых АР на **пенициллин**.

В организме 95% пенициллина метаболизируется до **пенициллоила**, называемого главной детерминантой (рис. 2). Пенициллоил, связанный с полилизин (бензилпенициллоил полилизин), выпускается в виде коммерческого аллергена для постановки КП (*Pre-Pen, Schwarz Pharma, США*). Минорные детерминанты составляют около 5% метаболитов **пенициллина** и включают в себя **пенициллоат**, **пенициллоил**, **пениллоат**. В качестве смеси минорных детерминант пенициллина используют щелочной гидролизат пенициллина, последний, с известной долей условности, можно заменить "старыми" (7-14 дней) щелочными растворами **бензилпенициллина**, но в этом случае может быть не выявлено до 10% положительных реакций.

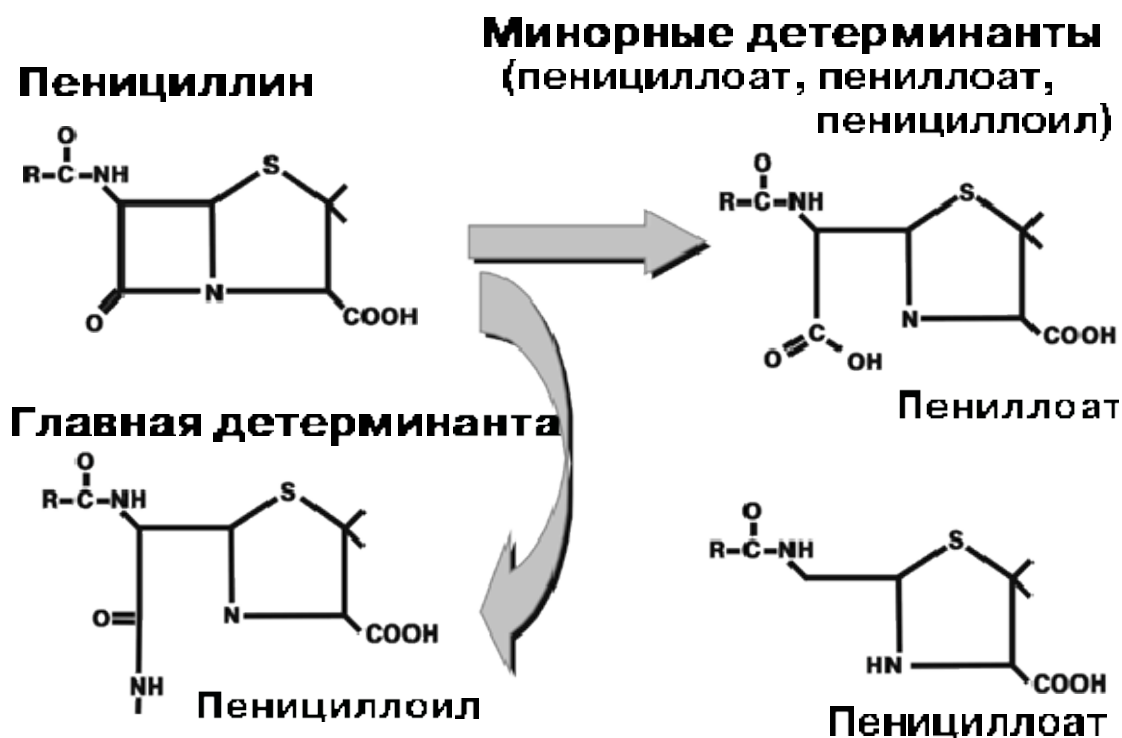


Рис. 2. Строение главной и минорных детерминант пенициллина, E. Middleton, 1993

Большая часть антител, которые вырабатываются в ответ на введение пенициллина, направлена против пенициллоила. Главная детерминанта определяет развитие преимущественно ускоренных и поздних реакций, в частности, крапивницы. Минорные детерминанты, по-видимому, имеют особое значение, в развитии опасных для жизни анафилактических реакций, хотя такие реакции могут развиваться и при сенсibilизации только к пенициллоилу. Антитела к минорным детерминантам ответственны менее чем за 7% положительных КП, однако при проведении КП только с главной

детерминантой, может быть пропущено 10-25% потенциально положительных реакций. Положительные результаты КП к смеси минорных детерминант указывает на высокий риск развития анафилактических реакций.

В таблицах 7 и 8 приведены показания, противопоказания и методика проведения КП с β -лактамами. КП с главной и минорными детерминантами пенициллина являются сравнительно безопасной процедурой. При постановке КП с пенициллином, АР отмечаются лишь у 4 из более чем 4000 пациентов. Они проявлялись в виде кожного зуда, эритемы и проходили самостоятельно. Риск развития анафилактических реакций при постановке КП возрастает при внутрикожном введении препарата, а также при одновременном применении β -блокаторов.

Таблица 7. Показания и противопоказания к проведению кожных проб с пенициллином (А. Saxon, 1987, с доп.)

Показаны:
• При необходимости применения пенициллина у пациентов с возможной аллергией к пенициллину • При отсутствии альтернативы пенициллину • Если при замене пенициллина снижается бактерицидность, увеличивается стоимость, требуется госпитализация, возникают трудности с введением или повышается токсичность препарата
Не показаны:
• При не IgE-зависимом механизме реакций (лекарственная лихорадка, сывороточноподобный синдром, лекарственные цитопении, интерстициальный нефрит или макулопапулезные высыпания) • Для получения информации "на будущее"
Противопоказаны:
• Если в анамнезе есть указания на синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла
Ограничения
• Информация, полученная при постановке КП, должна быть использована в течение 72 часов • КП должны проводиться повторно перед каждым использованием пенициллина • Аллергены, применяемые при КП, теоретически могут вызвать сенсibilизацию • Сами КП могут быть причиной развития АР

Таблица 8. Кожные пробы с β -лактамными антибиотиками (J.A.Anderson, 1992, с доп.)

Аллерген для постановки КП	Путь введения	Разведение	Доза
Главная детерминанта (пенициллоилполилизин)	Прик-тест	Не разводиться	1 капля
	Внутрикожный тест	Не разводиться	0,02 мл
Бензилпенициллина К соль (свежеприготовленный и недельной давности)	Прик-тест	10 000 МЕ/мл	1 капля
	Внутрикожный тест	10 000 МЕ/мл	0,02 мл

Смесь минорных детерминант	Прик-тест	10^{-2} моль/л	1 капля
	Внутрикожный тест	10^{-2} моль/л	0,02 мл
Другие пенициллины или цефалоспорины	Прик-тест	0,05; 0,1; 0,5; 1,0; мг/мл (серийный тест)	По 1 капле
	Внутрикожный тест	0,05; 0,1; 0,5; 1,0; мг/мл (серийный тест)	По 0,02 мл
Положительный контроль – гистамин	Прик-тест	1 мг/мл	По 1 капле
	Внутрикожный тест		По 0,02 мл
Отрицательный контроль – 0,9% р-р NaCl	Прик-тест	0,9% (рН 7,2-7,4)	По 1 капле
	Внутрикожный тест		По 0,02 мл

Последовательность проведения проб:

- Постановка скарификационного или прик-теста
- Учет результатов через 15 минут: если результат отрицательный (волдырь < 3 мм) – постановка внутрикожного теста
- Постановка внутрикожного теста – вводят 0,02 мл аллергена, учет результата через 20 минут

Интерпретация результатов:

Оценка результатов проводится в том случае, если реакция на отрицательный контроль - отсутствует, а на положительный - положительная.

Положительный результат: волдырь > 3 мм в диаметре и эритема на любой аллерген

Отрицательный результат: реакция на аллерген такая же, как и на отрицательный тест-контроль

Неопределенные: все другие результаты

Замечания:

У пациентов, в анамнезе у которых имелись тяжелые реакции на **пенициллин** в течение последнего года, используются 100-кратные разведения перечисленных реагентов.

В настоящее время не существует коммерческих диагностических аллергенов для постановки КП с полусинтетическими пенициллинами, цефалоспорины или **карбапенемами**. Однако можно рекомендовать использовать КП с **полусинтетическими пенициллинами, цефалоспорины, имипинемом** как дополнение КП с главной и смесью минорных детерминант пенициллина. В этом случае возможно выявление сенсibilизации, обусловленной IgE, антителами не только к β -лактамному кольцу, но и к боковым цепям АП.

Для диагностики клеточно-опосредованных АР (контактный аллергический дерматит) необходимо использовать аппликационные КП.

Провокационные пробы (ПП) проводятся в тех случаях, когда невозможна замена антибиотика, являющегося возможной причиной АР. Учитывая, что ПП потенциально опасны для жизни, при ее проведении следует соблюдать следующие условия:

- ПП противопоказаны, если пациент ранее перенес синдром Стивенса-Джонсона или ТЭН;

- пациента необходимо проинформировать о риске, связанным с и получить его согласие;
- процедура должна выполняться специалистом, имеющим как опыт проведения ПП, так и опыт оказания помощи пациентам с анафилактическими реакциями;
- ПП должны проводиться в лечебных учреждениях, где возможно оказание помощи в условиях реанимационного отделения.

Как правило, ПП начинают с дозы равной 1% от разовой терапевтической. Затем, если нет проявлений АР, повторно назначают АП с интервалом 15 минут при парентеральном введении или 60 минут при приеме внутрь. При каждом повторном использовании препарата повышают дозу в 10 раз, достигая терапевтической. Если у пациента в течение последнего года имели место тяжелые анафилактические реакции, процедуру постановки ПП необходимо начинать с 0,1% разовой терапевтической дозы. Проведение ПП значительно безопаснее, чем использование полной дозы препарата, кроме того, ПП рассматриваются как метод выбора для диагностики псевдоаллергических реакций. В России, учитывая отсутствие отечественных и зарегистрированных зарубежных диагностических аллергенов для постановки КП, ПП являются единственным достаточно информативным способом диагностики лекарственной аллергии.

Подъязычный тест заключается в применении АП под язык в дозе 1/8 таблетки или 2-3 капли испытуемого препарата. Развитие общих или местных реакций наблюдают в течение 20 минут, а затем еще в течение 1-3 часов (А.Д.Адо, 1975). Однако, очевидны существенные ограничения метода: он применим только в тех случаях, когда при сенсibilизации образуются антитела к нативной молекуле испытуемого препарата. Такие ситуации крайне редки, например, сенсibilизация к нативной молекуле **пенициллина** развивается менее чем у 1% пациентов.

Тест **торможения естественной миграции лейкоцитов** (ТТЕМЛ) *in vivo* сводится к подсчету в камере Горяева числа лейкоцитов в изотоническом растворе NaCl после полоскания им и испытуемым препаратом полости рта. Сначала проводят полоскание изотоническим раствором NaCl, затем раствором испытуемого АП, затем проводят еще два полоскания через 15 и 30 минут и подсчитывают количество лейкоцитов в последней порции. Тест считается положительным, если число лейкоцитов снизилось на 30% и более. Ограничения использования данного метода аналогичны как и для подъязычного теста, причины торможения миграции лейкоцитов при наличии аллергии немедленного типа остаются пока неясными (В.И.Пыцкий, 1991). Корреляция результатов ТТЕМЛ с клиникой требует дальнейшего изучения.

Лабораторные методы

Лабораторные методы для диагностики лекарственных АР можно разделить на несколько групп:

1. методы, основанные на оценке дегрануляции тучных клеток или базофилов (тест Шелли, Овери, тест дегрануляции тучных клеток, реакция помутнения Уанье);
2. выявление специфических IgE (различные модификации радиоаллергосорбентного теста, иммуноферментного анализа, и др.);
3. методы, позволяющие оценить преимущественно клеточно-опосредованные реакции (реакция торможения миграции лейкоцитов, бласттрансформации лимфоцитов и др.);
4. оценка состояния различных звеньев иммунной системы, содержания медиаторов аллергического воспаления, метаболитов арахидоновой кислоты.

Однако, в настоящее время, считать методы диагностики *in vitro*, достаточно надежными для клинической практики нельзя (А.Д. Адо, 1975; N.F. Adkinson, 1998). Так, например, с помощью радиоаллергосорбентного теста можно определить уровень IgE к главной детерминанте (пенициллоилу), однако, не существует коммерческих наборов для постановки РАСТ к минорным детерминантам пенициллина. Показано, что метод РАСТ менее чувствителен, чем КП.

Часть II

Ведение больных с аллергией на АП

Общие принципы ведения пациентов с выявленными АР на антибиотики включают в себя: отмену препарата, вызвавшего развитие АР; патогенетическую и симптоматическую терапию; адекватную замену АП с учетом возможности перекрестного реагирования; проведение десенсибилизации при наличии абсолютных (жизненных) показаний к назначению АП.

Тактика врача в отношении пациентов, у которых есть указания в анамнезе на АР к АП, зависит как от клинических проявлений, так и от класса антибиотика и более подробно представлена ниже.

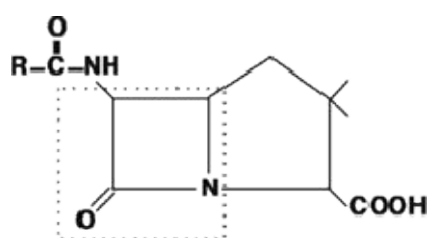
Аллергические реакции на β -лактамы

Все β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) содержат 4-членное кольцо, которое определяет их антибактериальную активность и в то же время является общей антигенной детерминантой, обуславливающей явление перекрестной аллергии внутри этой группы антибиотиков (табл. 9, рис. 1). Уровень перекрестного реагирования пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе более высокий при использовании карбапенемов, менее выражен при применении цефалоспоринов и минимальный при назначении монобактамов. У ряда пациентов могут возникать АР на цефалоспорины или полусинтетические пенициллины (около 10%) без перекрестного реагирования на пенициллин. Вероятно, это связано с выработкой IgE на боковые цепи цефалоспоринов и полусинтетических пенициллинов.

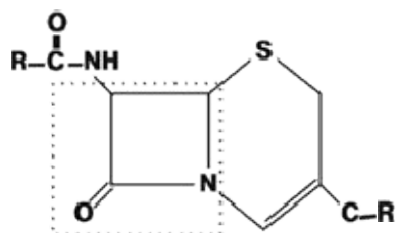
Таблица 9. Антибиотики, содержащие β -лактамное кольцо

Пенициллины	Цефалоспорины	Монобактамы
<i>Природные</i>	<i>I поколение</i>	Азтреонам
- Бензилпенициллин - Феноксиметипенициллин - Бензатинпенициллин	- Цефалотин - Цефазолин - Цефалоридин - Цефалексин - Цефадроксил	Карбапенемы - Имипенем - Меропенем
<i>Полусинтетические</i>	<i>II поколение</i>	
- Метициллин - Оксациллин - Клоксациллин - Нафциллин	- Цефамандол - Цефутоксим	

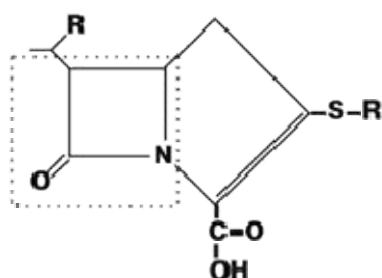
• Ампициллин • Амоксициллин • Карбенициллин • Тикарциллин • Азлоциллин • Мезлоциллин • Пиперациллин	• Цефоницид • Цефотетан • Цефоранид <i>III поколение</i> • Цефотаксим • Цефпрозил • Цефтизоксим • Цефтриаксон • Цефоперазон • Цефтазидим • Моксалактам <i>IV поколение</i> • Цефипим • Цефпиром	
---	--	--



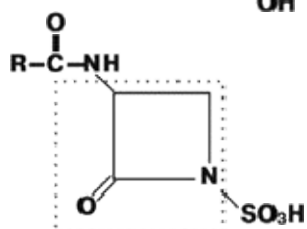
Пенициллины



Цефалоспорины



Карбапенемы



Монобактамы

Рис. 1. Строение основных β -лактамных антибиотиков, применяющихся в настоящее время (пунктирной линией обозначено β -лактамное кольцо).

Пенициллин. Первое сообщение об АР на пенициллин было опубликовано в 1946 году, а в 1949 году зафиксирован первый случай смерти. Пенициллин является одной из наиболее частых причин, вызывающих лекарственные АР и анафилаксию. Частота возникновения АР на пенициллин в среднем составляет около 2%, однако существует значительный разброс по данным различных исследований от 1 до 10%. Такие колебания зависят от многих факторов, таких как предшествующее применение пенициллинов, путь введения, продолжительность лечения, длительность интервала между курсами терапии и др.

Среди клинических проявлений аллергии к пенициллину самыми тяжелыми являются анафилактический шок и СС. По частоте развития на первом месте стоят крапивница и отек Квинке. Реже отмечаются другие реакции (табл. 10).

Таблица 10. Частота развития АР на пенициллин (Л. Йегер, 1990)

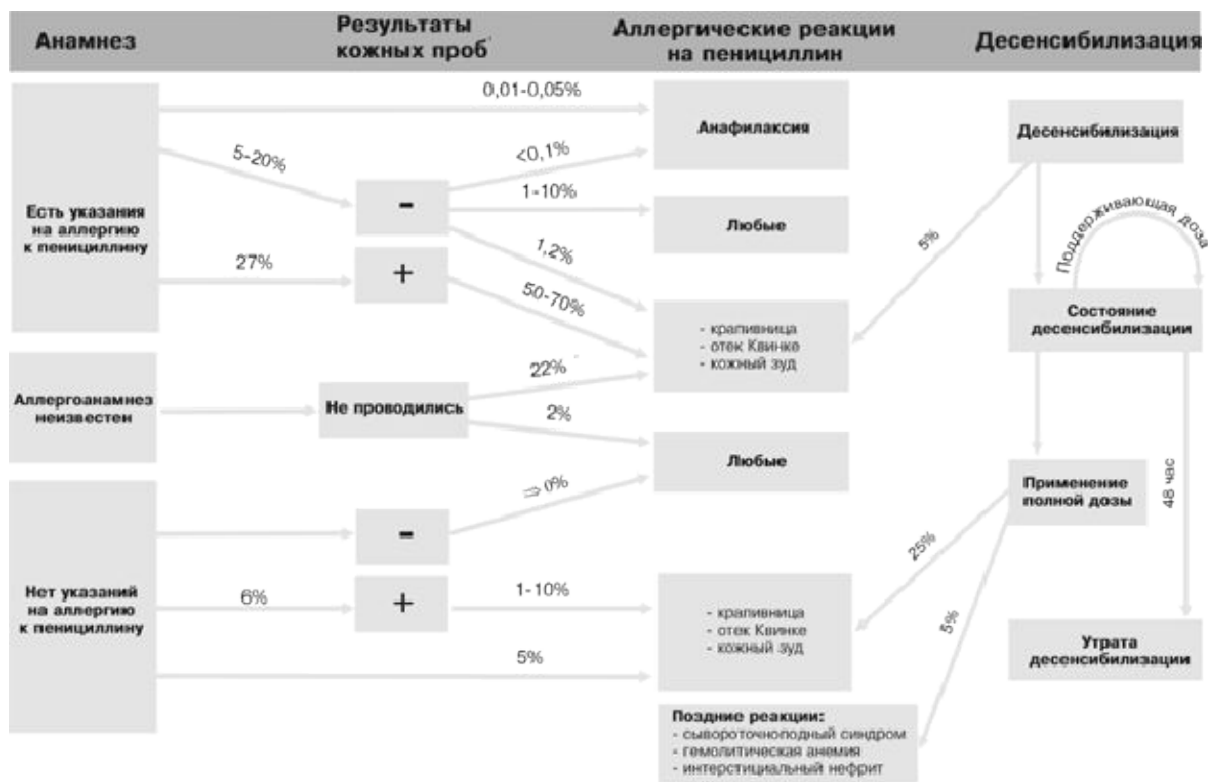
Синдром	Частота возникновения
Крапивница	40%
Отек Квинке	13-16%
Сывороточноподобные реакции	3-5%
Анафилактический шок	3-4%
Экзантемы неуртикарного характера	2%
Эксфолиативный дерматит	1-2%
Приступы удушья	1%
Лекарственная лихорадка, эозинофильные легочные инфильтраты	< 1%

Вероятность того, что немедленные или отсроченные реакции будут возникать после повторного применения пенициллина у пациентов с аллергией на него в анамнезе, можно оценить постановкой КП с главной детерминантой пенициллина, смесью минорных детерминант и бензилпенициллином (табл. 8).

У пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе положительные КП определяются в среднем в 27% случаев либо на главную, либо на минорные детерминанты. У пациентов с отсутствием АР на пенициллин в анамнезе положительные КП выявляются в среднем в 6% случаев. Рациональное использование КП позволяет использовать пенициллин без риска развития АР у 97-99% пациентов с аллергической реакцией на пенициллин в анамнезе. Проведенный в 1989 году метаанализ 2000 наблюдений за пациентами с отрицательными кожными пробами к пенициллину, показал, что при повторном назначении пенициллина не отмечалось развития опасных для жизни анафилактических реакций. В то же время у 1-2% пациентов наблюдались реакции умеренной и средней степени выраженности (например, крапивница). Таким образом, у пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе и отрицательными КП с детерминантами пенициллина, риск развития АР сопоставим с таковым в популяции.

У больных без указаний на аллергию к пенициллину в анамнезе и отрицательными КП риск развития АР ничтожно мал. У лиц с положительными кожными пробами и аллергией на пенициллин

в анамнезе реакции при повторном введении **пенициллина** развиваются в 50-70% случаев (рис. 3). Важно помнить о том, что КП не позволяют оценить риск развития АР не опосредованных IgE.



Примечание:

1 - кожные пробы с главной и смесью минорных детерминант; 2 - в случае положительных кожных проб; 3 - используется длительное пероральное введение пенициллина 2 раза в день в среднетерапевтической дозировке

Рис. 3. Вероятность развития АР на пенициллин в зависимости от анамнеза и результатов кожных проб

У пациентов с указаниями на тяжелые АР к **пенициллину**, но отрицательными КП, перед его использованием необходимо проведение ПП. Используется разовая пероральная доза, наблюдение за состоянием больного проводится не менее 2 часов. На рис. 4 представлена тактика ведения пациентов с аллергией на **пенициллин** в анамнезе, которым требуется назначение **β-лактамов**.

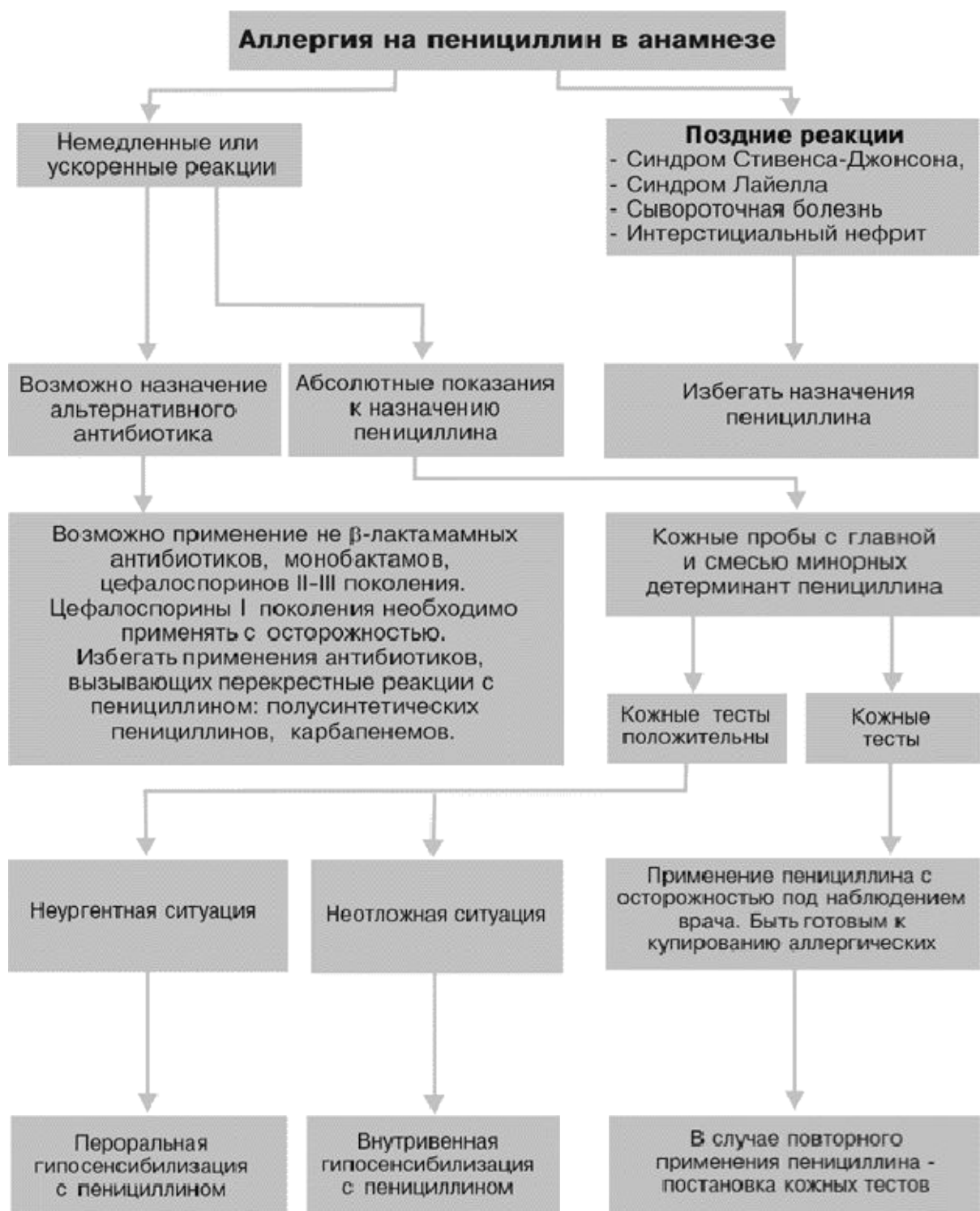


Рис. 4. Схема ведения больных с аллергией на пенициллины в анамнезе (R.D. deShazo, 1997, с доп.)

Важно помнить, что сенсibilизация к **пенициллину** ежегодно снижается примерно на 10%, а у 78% пациентов через 10 лет КП на **пенициллин** становятся отрицательными. Поэтому нельзя говорить об аллергии на **пенициллин**, как диагнозе, сопровождающем пациента всю жизнь и исключающем применение антибиотиков этой группы.

Большинство пациентов с аллергией на **полусинтетические пенициллины** реагируют также и на **пенициллин**. Считается, что в основном АР на **полусинтетические пенициллины** развиваются вследствие выработки IgE на метаболиты β-лактамного кольца.

Однако существуют исследования, показывающие довольно высокую частоту (18,7%) развития АР в виде высыпаний различного характера при использовании ампициллина у пациентов с отрицательными КП на **пенициллин** и хорошей переносимостью последнего.

Особенностью АР на аминопенициллины является высокая частота развития (5-9%) макулопапулезных (кореподобных) высыпаний. Механизм их развития изучен недостаточно, главное, что он не обусловлен IgE. Предполагается роль замедленного (клеточно-опосредованного) типа аллергии в возникновении этих реакций. Поэтому большинство лиц с макулопапулезной сыпью, возникающей через несколько дней от начала применения ампициллина или амоксициллина, могут получать антибиотик в дальнейшем без существенного риска развития острых АР. Несмотря на это, часто врачи неоправданно выставляют диагноз "аллергия на **пенициллин**" и в дальнейшем избегают назначения этих препаратов.

Цефалоспорины. Клинически значимое перекрестное реагирование между **пенициллинами** и цефалоспорином встречается относительно редко, но, тем не менее, описаны единичные случаи опасных для жизни анафилактических реакций, обусловленных перекрестными реакциями.

Перекрестное реагирование с **пенициллином** составляет около 10% для **цефалоспоринов I** поколения и 1-3% для **цефалоспоринов II-III** поколения. Это объясняется тем, что антитела к цефалоспорином II и III поколения чаще направлены против боковых цепей, чем против кольцевых структур, в отличие от цефалоспоринов I поколения.

В настоящее время не существует аналога главной детерминанты цефалоспоринов для проведения КП, поэтому при их постановке необходимо сочетать главную, смесь минорных детерминант пенициллина и нативный цефалоспорин.

Карбапенемы. У 50% пациентов с положительными КП на **пенициллин** определяются положительные КП на имипенем, что подтверждает наличие высокого уровня перекрестного реагирования между этими группами антибиотиков. Поэтому назначение карбапенемов противопоказано при положительных КП с **пенициллином**.

Монобактамы имеют одну кольцевую структуру в отличие от двойного кольца других β-лактамов. Перекрестное реагирование между монобактамами и другими β-лактамами клинически не значимо. Поэтому, азтреонам с высокой степенью безопасности может применяться у пациентов с аллергией на **пенициллин**.

Таким образом, у пациентов с аллергией на β-лактамы в анамнезе и отрицательными КП на детерминанты пенициллина (а в случае **полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов** - дополнительно и с этими антибиотиками), эти АП могут применяться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с анафилактическими реакциями. В случае доказанной аллергии на β-лактамы необходимо избегать использования всего класса антибиотиков. При аллергии на β-лактамы можно применять антибиотики любых других групп

(макролиды, линкосамиды, фторхинолоны и т.д.). Если невозможно провести адекватную замену и при абсолютных показаниях к назначению β -лактамов, возможно проведение десенсибилизации.

Десенсибилизация к β -лактамам

Существуют ситуации, когда нельзя избежать назначения β -лактамов (табл. 11). В этих случаях может быть проведена десенсибилизация к β -лактамам, которая значительно снижает риск развития анафилактических реакций.

Таблица 11. Инфекции, при которых адекватная замена β -лактамных антибиотиков невозможна (М.Е. Weiss, 1995)

-
- Бактериальный эндокардит, вызванный энтерококками
 - Абсцесс мозга
 - Бактериальный менингит
 - Большинство инфекций, вызванных стафилококками или синегнойной палочкой (остеомиелит или сепсис)
 - Листериоз
 - Нейросифилис, сифилис у беременных
-

Десенсибилизация может проводиться только в отделении интенсивной терапии. Перед проведением десенсибилизации необходимо отменить β -блокаторы, включая глазные капли, а пациенты с бронхиальной астмой, должны получать адекватную базисную терапию. В течение всей процедуры необходимо проводить мониторинг ЭКГ. Десенсибилизация не должна осуществляться под защитой H_1 -блокаторов и глюкокортикоидов, так как эти препараты могут маскировать развитие аллергии.

Разработаны схемы для проведения как оральной так и парентеральной десенсибилизации (табл. 12, 13). Если существует возможность, то желательно проводить пероральную десенсибилизацию, так как она редко приводит к развитию анафилаксии. Осложнения пероральной десенсибилизации включают умеренный зуд, крапивницу во время процедуры у 5% пациентов и у 25% при терапии АП в полной дозе. Острые реакции требуют применения соответствующей терапии и уменьшения дозы и (или) увеличения интервалов между приемами антибиотика. В случае развития легких системных реакций (зуд, преходящая крапивница, ринит) – любая доза препарата, вызвавшая их появление должна, вводиться повторно, до тех пор, пока пациент будет переносить ее нормально. Более серьезные реакции, такие, как гипотензия, отек гортани, астма, требуют соответствующей терапии и, если десенсибилизацию решено продолжить, доза АП должна быть снижена минимум в 10 раз и сохраняться до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется.

Таблица 12. Схема проведения пероральной десенсибилизации у пациентов с аллергией на β -лактамы (Т.Т. Sullivan, 1993)

Шаг	Концентрация препарата, мг/мл	Объем препарата, мл ¹	Доза, мг ^{1,2}	Кумулятивная доза, мг
1	0,5	0,1	0,05	0,05
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	0,5	1,2	6,0	12,35
9	0,5	2,4	12,0	24,35
10	0,5	4,8	24,0	48,35
11	50,0	1,0	50,0	98,35
12	50,0	2,0	100,0	198,35
13	50,0	4,0	200,0	398,35
14	50,0	8,0	400,0	798,35
Наблюдение за пациентом в течение 30 минут, затем в/в введение препаратов дозе 1 г.				
Примечание: 1 - суспензия препарата растворяется в 30 мл воды для инъекций, 2 - интервал между приемами препарата – 15 минут				

Таблица 13. Схема проведения парентеральной десенсибилизации у пациентов с аллергией на β-лактамы (Т.Т. Sullivan, 1993)

Шаг	Концентрация препарата, мг/мл	Объем препарата, мл ¹	Доза, мг ^{1,2}	Кумулятивная доза, мг
1	0,1	0,1	0,01	0,01
2	0,1	0,2	0,02	0,03
3	0,1	0,4	0,04	0,07
4	0,1	0,8	0,08	0,15
5	1,0	0,16	0,16	0,31
6	1,0	0,32	0,32	0,63
7	1,0	0,64	0,64	1,27
8	10	0,12	1,2	2,47
9	10	0,24	2,4	4,87
10	10	0,48	4,8	10
11	100	0,10	10,0	20

12	100	0,20	20,0	40
13	100	0,40	40,0	80
14	100	0,80	80,0	160
15	1000	0,16	160,0	320
16	1000	0,32	320,0	640
17	1000	0,64	640,0	1280

Наблюдение за пациентом в течение 30 минут, затем в/в введение препаратов дозе 1 г.

Примечание:

1 - препарат вводят п/к, в/м, или в/в,

2 - интервал между введениями препарата – 15 минут

Приблизительно у 5% пациентов, после проведения десенсибилизации и начала терапии в полной дозе, могут встречаться сывороточноподобный синдром, гемолитическая анемия, гломерулонефрит, как следствие выработки пенициллинспецифических IgG во время десенсибилизации.

Важно подчеркнуть, что состояние десенсибилизации проходит через 24-48 часов, поэтому при повторном применении антибиотика необходимо проводить КП. Ввиду этого как КП, так и десенсибилизацию нельзя проводить "на будущее", если предполагается перерыв перед использованием полной дозы препарата. При необходимости назначить **пенициллин** повторно, следует снова проводить десенсибилизацию. Поддерживать состояние десенсибилизации можно с помощью длительного перорального приема **пенициллина** 2 раза в сутки, что используется у пациентов с муковисцидозом или при других заболеваниях требующих назначения **пенициллинов**.

АР на сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламидные антибиотики содержат кольцо р-аминобензойной кислоты, которая является структурной частью ряда других лекарственных средств (табл. 14). Однако случаи перекрестного реагирования между ними встречаются относительно редко. Одним из наиболее частых проявлений аллергии на **сульфаниламиды**, является генерализованная макулопапулезная сыпь (1-4% пациентов). Реже встречаются АР в виде лекарственной лихорадки, тромбоцито- и нейтропении. Наиболее серьезные – многоформная эритема, синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла. В ряде случаев сыпь может служить начальным проявлением синдрома Стивенса-Джонсона.

Таблица 14. Препараты, содержащие р-аминобензойную кислоту.

-
- Бактериальный эндокардит, вызванный энтерококками
 - Сульфаниламиды
 - Тиазидные диуретики (хлорталидон)
 - Фуросемид
 - Производные сульфанилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, гликлазид и др.)
 - Диазоксид
-

Диагностические трудности представляет лихорадка, при приеме **ко-тримоксазола**, которая может достигает 39°C и выше. В некоторых случаях лихорадка сопровождается сыпью. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом Стивенса-Джонсона, скарлатиной, вирусными инфекциями, синдромом Кавасаки.

Ко-тримоксазол является препаратом выбора для профилактики и лечения состояний, обусловленных *P.carinii* у больных со СПИД, в то же время, у таких пациентов высока частота развития АР на сульфаметоксазол (компонент **ко-тримоксазола**). Нежелательные реакции на **сульфаниламиды**, как и на другие АП, которые метаболизируются в печени путем N-ацетилирования (рифампицин), встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов в 10 раз чаще, чем в общей популяции. Наиболее характерны реакции в виде макулопапулезных высыпаний, которые встречаются более чем у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов.

В настоящее время не существует аллергенов для КП или методик исследования *in vitro* для определения сенсибилизации к **сульфаниламидам**. Отдается предпочтение проведению оральных ПП и оральной десенсибилизации, если ранее не возникали тяжелые АР.

Оральная ПП выполняется в условиях отделения интенсивной терапии. Пациент получает внутрь 1/10 часть от среднетерапевтической дозы, рассчитанной с учетом массы тела. Если в течение 1 часа не отмечается развития нежелательных реакций – назначается полная терапевтическая доза и проводится наблюдение в течение 1 часа. У пациентов с отсутствием реакции при проведении ПП могут возникать нетяжелые нежелательные реакции (кожный зуд, сыпь) у 20% пациентов, при использовании полной дозы. Указания в анамнезе на реакции в виде крапивницы или апластической анемии являются противопоказаниями к проведению орального провокационного теста и десенсибилизации.

Оральную десенсибилизацию рекомендуется начинать с применения 1% от полной дозы препарата в первый день, 10% во второй день, 30% в третий день и на четвертый день применять полную терапевтическую дозу. При экстренных показаниях: **ко-тримоксазол** вводят в/в через 20 минутные интервалы в дозах 0,8; 7,2; 40; 80; 400 и 680 мг сульфаметоксазола.

АР на другие антибиотики

При использовании **фторхинолонов** АР возникают у 0,4-2,2% пациентов. Особенно заслуживают внимания фототоксические реакции, которые развиваются после экспозиции при длине волны 320-400 нм. Они более характерны для ломефлоксацина, спарфлоксацина, пефлоксацина, флероксацина. При приеме ломефлоксацина в вечернее время риск развития фототоксических реакций у больных достоверно снижается по сравнению с приемом в утренние часы.

Значительно реже встречаются лекарственная лихорадка, крапивница, отек Квинке, васкулиты, сывороточноподобный синдром, анафилактоидные реакции. Так, при применении ципрофлоксацина, в расчете на 1 миллион случаев использования препарата, анафилактический шок развивался у 0,33; анафилактические реакции – у 0,2; отек гортани – у 0,55; отек Квинке – у 0,9; сывороточноподобный синдром – у 0,025; аутоиммунная гемолитическая анемия – у 0,013 пациентов. Описаны единичные случаи развития синдрома Лайелла, кожного васкулита, фиксированных высыпаний, аллергической нефропатии при использовании **ципрофлоксацина**. Перекрестное реагирование между фторхинолонами изучено недостаточно, однако, имеющиеся на

сегодняшний день данные позволяют предполагать наличие высокой частоты перекрестных реакций между препаратами этой группы.

АР при применении **макролидов** отмечаются редко – до 0,5-1,0%. Наиболее часто аллергия на макролиды проявляется в виде кожных форм – крапивницы и макулопапулезных экзантем. В литературе описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении макролидов. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют, поэтому возможно использование других макролидных антибиотиков, при указании в анамнезе на аллергию к какому либо макролиду. По частоте развития АР **макролидные** антибиотики располагаются следующим образом: кларитромицин (1-3%) > эритромицин (1%) > азитромицин (0,7-1,8%) > рокситромицин (0,8%) > мидекамицин (0,15%).

Тетрациклины обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина.

Апластическая анемия после лечения **хлорамфениколом** (левомицетином) не является аллергической. Иммунологический механизм лежит в основе редких проявлений IgE-зависимых (крапивница, анафилаксия), а также клеточно-опосредованных реакций.

При применении **аминогликозидов** АР развиваются очень редко. Описаны лекарственная лихорадка, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит при применении **стрептомицина**.

Основные проявления АР, вызываемых **рифампицином**, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. Существуют единичные сообщения о развитии синдрома Лайелла, фиксированной лекарственной эритемы.

Введение **ванкомицина** в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток, и, как следствие, развитие анафилактоидных реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом "красного человека", для которого характерны генерализованная эритема, кожный зуд, жжение. Медленное, в течение одного часа и более, в/в введение ванкомицина предупреждает развитие реакций у большинства пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adkinson N.F. Drug Allergy In: Middleton E. e.a.: Allergy: Principles and Practice, 5th ed. Mosby, 1998.- P. 1212-1224.
2. Sullivan T.J. Drug allergy. In: Middleton E. e.a. Allergy: Principles and Practice. 4th ed. Mosby, 1993.- P. 1726-1746.
3. deShazo R. D., Kemp S. F. Allergic Reactions to Drugs and Biologic Agents // JAMA.- 1997.- Vol. 278.- P. 1895-1906.
4. Ressler C., Mendelson L. M. Skin test for diagnosis of penicillin allergy - current status // Ann. Allergy.- 1987.- Vol. 59.- P. 167-170.
5. Rieder M. J. In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions // Ped Clin North Am.- 1997.- Vol. 44.- P. 93-111.
6. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. // N Engl J Med.- 1994.- Vol. 331.- P. 1272-1285.
7. Saxon A., Beall G.N., Rohr A.S., Adelman D.C. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics // Ann Intern Med.- 1987.- Vol. 107.- P. 204-215.

8. The Diagnosis and Management of Anaphylaxis. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology // J Allergy Clin Immunol.- 1998.- Vol. 101.- P. 3-52.