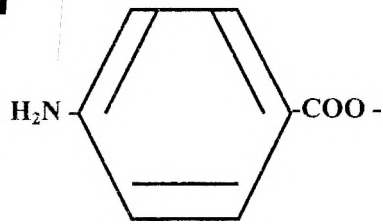
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Д.К. Новиков, В.И. Новикова, П.Д. Новиков

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВА И МЕДИКАМЕНТЫ

Библиотека ВГМУ
0 0 0 5 4 7 5 2



Витебск
2012

УДК 616-056.3+615.06(075.8)
Н 73

УДК 615.06 + 616-056.3
ББК 53.52
Н73

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН Ю.В. Сергеев

Новиков Д.К.
Н 73 Аллергические реакции на лекарства и медикаменты. Пособие. /Д.К. Новиков, В.И. Новикова, П. Д. Новиков. - Витебск: ВГМУ, 2012

ISBN 978-985466-247-3

Лекарственная и медикаментозная аллергия является широко распространенным видом осложнений лечения, встречающимся в практике врачей всех специальностей. Она же – нередкая причина профессиональных заболеваний. Изложены патогенез, клиника, диагностика, профилактика и неотложная терапия лекарственной аллергии. Приводится новый комплекс методов надежной лабораторной диагностики этой аллергии.

пособие предназначено для студентов медицинских университетов и врачей всех специальностей.

УДК 615.06 + 616-056.3
ББК 53.52

306906
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИБЛИОТЕКА

© Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д. 2012
© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2012

ISBN 978-985466-247-3

Сокращения

АД – артериальное давление
АШ – анафилактический шок
ГКС – глюкокортикостероиды
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИК -- иммунные комплексы
ИФА – иммуноферментный анализ
КАД – контактный аллергический дерматит
ЛА – лекарственная аллергия
ПАР – псевдоаллергические реакции
ПТ – провокационный тест
ПЧЗТ – повышенная чувствительность замедленного типа
ПЧНТ – повышенная чувствительность немедленного типа
РАСТ – радиоаллергосорбентный тест
РПГ – реакция повреждения гранулоцитов
СБ – сывороточная болезнь
СКВ – системная красная волчанка
ТАФ – тромбоцит - активирующий фактор
ФВД – функция внешнего дыхания

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение. Побочные реакции на лекарства и медикаменты ……5
1. Механизмы развития аллергии и псевдоаллергии ……7
2. Лекарства и медикаменты как аллергены ……8
3. Клиника ……13
4. Диагностика ……30
4.1. Аллергологический анамнез ……31
4.2. Лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии ……32
4.3. Провокационные тесты на больном ……36
5. Профилактика лекарственной аллергии ……38
6. Лечение ……39
7. Особенности лекарственной аллергии у детей ……43
Контрольные тесты ……45
Рекомендуемая литература ……47

Введение

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВА И МЕДИКАМЕНТЫ

Параллельно росту числа лекарств, используемых для лечения, увеличивается возможность возникновения на них различных нежелательных (адверсивных) реакций. Осложнения фармакотерапии отмечаются у 6-15% или даже 18-30% больных, находящихся в наших стационарах, а в США - у 15-30% (Patterson R. et al, 1997).

Побочное действие лекарств (побочный эффект) классифицируется как любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не следствие передозировки.

Побочная реакция – любая преднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики (научно-практический центр по контролю побочных действий лекарств МЗ РФ).

При таких определениях, лекарственная аллергия у больных, по-видимому, должна относиться к побочным реакциям. Однако вся литература предшествующих лет дает единое определение – «побочное действие лекарств», а в нем различают его различные виды: токсический, фармакологический, генетический и тератогенный, аллергический.

О случаях побочного действия лекарств необходимо сообщать в Научно-практический центр по контролю побочных действий лекарств (НПЦ КПДЛ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приказ №147 от 30.04.98 Минздрава России) и соответствующие организации Беларуси и других стран СНГ.

Классификация побочного действия препаратов

С учетом различных классификаций мы (Новиков Д.К., 1991) выделили следующие виды побочных реакций на лекарства.

Виды побочных реакций на лекарства

I. Обусловленные нарушением правил применения

I.1. Неправильной техникой применения

I.2. Неправильной продолжительностью и временем введения

I.3. Взаимодействием лекарств и пищевых веществ

II. Метаболические

II.1. Фармакологические:

а) нежелательное фармакологическое действие

б) фармакологическое взаимодействие и несовместимость

II.2. Токсические:

а) вследствие превышения доз

б) передозировки кумуляционные и в связи с нарушением элиминации

в) при первичной (генетической) и вторичной (воздействия, болезни) недостаточности ферментов

г) из-за нарушений фармакокинетики

д) эмбриотоксические

II.3. Стойкие модуляции обменных процессов:

а) лекарственная зависимость, синдромы абстиненции и наркомании

б) лекарственная устойчивость организма

II.4. Канцерогенное действие

II.5. Мутагенное, тератогенное действие

III. Инфекционные

III.1. Реакции бактериолизиса (Яриша - Герксгеймера)

III.2. Дисбактериозы
III.3. Суперинфекции и кандидозы
III.4. Лекарственная устойчивость микроорганизмов
IV. Изменения лекарствами специфической реактивности организма
IV. 1. Аллергические реакции, лекарственная аллергия:
а) профессиональная, первичная
б) вторичная лекарственная аллергия - осложнение лечения
IV.2. Псевдоаллергические реакции
IV.3. Фотосенсибилизация
IV.4. Аутоиммунные реакции
IV.5. Иммунодефицитные состояния, индуцированные лекарствами
V. Психогенные реакции и психофобии
VI. Смешанные реакции
Течение: острое, подострое, затяжное, хроническое
Тяжесть: легкая, средней тяжести, тяжелая
Исходы: выздоровление, возникновение осложнений, смерть

Лекарственная и медикаментозная аллергия (ЛА) – это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты и медикаменты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Она развивается только на повторное введение (контакт) препаратов. **Псевдоаллергические реакции** на лекарства – это неспецифические (без антител) повышенные реакции на препараты, которые клинически идентичны аллергическим реакциям.

Существуют две категории больных с данной аллергией. У одних ЛА возникает *как осложнение при лечении* какого-то заболевания, нередко аллергического по природе, существенно отягощает его течение, а нередко становится основной причиной инвалидности и смертности. У других - это *профессиональное заболевание*, являющееся основной, а нередко и единственной причиной временной или постоянной нетрудоспособности. Как профессиональное заболевание ЛА возникает у практически здоровых лиц в связи с их длительным контактом с лекарствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, фармацевты, работники заводов медицинских препаратов).

Лекарственная аллергия (ЛА) встречается чаще у женщин, чем у мужчин и детей: среди городского населения у 30 женщин и 14,2 мужчин на 1000 человек, а у сельского соответственно – у 20,3 и 11 на 1000. Чаще ЛА наблюдается у лиц в возрасте 31-40 лет. В 40 - 50% случаев причиной аллергических реакций были антибиотики.

Реакции на противостолбнячную сыворотку встречаются в 26,6 % случаев, сульфаниламиды – 41,7 %, антибиотики – 17,7 %, нестероидные противовоспалительные препараты – 25,9 % (Горячкина Л.А. и др., 1996).

При обследовании 1218 больных (754 женщины и 464 мужчины) в хирургическом стационаре 159 из них (13,05%) сообщили о наличии аллергии к лекарствам. Причем на антибиотики реакции были в 54,7%, НПВП – 19,3%, рентгеноконтрастные вещества – 6,1%, местные анестетики – 4,7% случаев. В 74,5% случаев реакции были явно аллергическими, в 19,8% - похожими на аллергию, а в 5,6% - неясными. В 72,1% случаев поражалась кожа, 6,9% - респираторный тракт, 4,4% - сердечно-сосудистая система, 12% - кожа и респираторный тракт, 4,4% - имелись смешанные поражения (Escolano F. et al., 1998).

Проявления аллергии у медицинских работников являются помехой в профессиональной деятельности для 45,5% перевязочных сестер, 42,9% реаниматологов, 38,9% процедурных сестер, 30,2% медсестер реанимации, 29,6% хирургов, 29% психиатров, 23,3% палатных медсестер и 17,2% санитарок. В результате аллергических проялений сменили

профессию 6.5% психиатров, 5,6% процедурных сестер, 5% палатных, 4,7% медсестер реанимации и 3,4% санитарок (Н. Л. Арсентьева, 1998).

Причины лекарственной аллергии

Риск развития аллергии на лекарство составляет 1-3%. Поэтому выделены (Новиков Д.К., 1991, Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., 2001) основные причины развития аллергии к лекарствам:

- наследственная, генетически обусловленная предрасположенность;
- наличие других видов аллергии (бактериальной, поллиноза, пищевой и др.);
- длительное применение больными (контакт у здоровых) лекарственных препаратов, особенно повторными курсами;
- применение инъекций депо-препаратов (например, бициллин);
- одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрогмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенное действие друг друга;
- физико-химическая структура, высокая сенсибилизирующая активность препарата.

Факторами риска развития лекарственной аллергии являются:

Особенности структуры лекарства
Повышенная или подавленная иммунологическая реактивность
Аллергия на другие вещества
Метаболические изменения
Вид ацетилирования («медленный»)
Возраст до 50 лет
Пол – женский
Генетические факторы
HLA-фенотип (наличие HLA-A10 и др.)
Применение β-адреноблокаторов (Toogood. J., 1988)
Путь введения - парентеральный
Вирусные (Эпштейн-Барра, ВИЧ, вирус герпеса) инфекции
Конкурирующие медикаменты
Отягощенный семейный и личный анамнез по аллергии

Пути введения, дозы влияют на степень его аллергенности. Для антибиотиков, в частности пенициллина, наиболее сенсибилизирующими считаются накожный и ингаляционный (15%) способы применения, а наименее - пероральный. Инъекционный (1 - 2%) занимает промежуточное положение.

1. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИИ

Лекарства-гаптены распознаются Т-лимфоцитами, когда связываются с презентирующим МНС-пептидным комплексом. Из крови больных выделены клоны Т-лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к некоторым лекарствам (Zanni M., 1997). Среди них могли быть Тх 1, Тх 2 и CD8-Т-лимфоциты.

На лекарства аллергическая реакция развивается после вторичного (третичного и т.д.) иммунного ответа. При первой встрече с ними образуются антитела и иммунные Т-лимфоциты. Новое попадание их в организм усиливает иммунный ответ, аллерген взаимодействует с образовавшимися антителами и/или иммунными Т-лимфоцитами.

Виды аллергических реакций

Аллергия - это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген, которая сопровождается повреждением тканей.

Аллергии на лекарства всегда предшествует **период сенсибилизации,** когда происходит первичный контакт иммунной системы организма и лекарства.

По механизму развития аллергические реакции делятся на два вида: *немедленные аллергические реакции и замедленные аллергические реакции.*

Немедленные аллергические реакции зависят от наличия антител различных классов к аллергену, развиваются быстро: от нескольких секунд (анафилактический шок) до 12 часов (крапивница), а чаще всего через 30 минут. Это *повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ).* К реакциям немедленного типа относятся анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные и антирецепторные реакции. Реакции, развивающиеся через 4-12 часов после контакта с аллергеном, называют *отсроченными,* "поздними".

Замедленные аллергические реакции развиваются через 24-72 часа и обусловлены взаимодействием аллергена с сенсибилизированными Т-лимфоцитами - это *повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ).*

Все аллергические реакции имеют четыре стадии развития: *иммунологическую* (взаимодействие антител или Т-клеток с аллергеном), *патохимическую,* медиаторную (выделение медиаторов), *патофизиологическую* (нарушение функций тканей и органов), *клиническую* (проявление аллергии).

Клиническая картина немедленных аллергических реакций I типа может выражаться в виде лекарственного анафилактического шока, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и отека Квинке.

При развитии лекарственной аллергии по II цитотоксическому типу отмечаются тромбоцитопения, лейкоцитопения, анемия.

Основными клиническими проявлениями иммунокомплексных реакций (III тип) являются *васкулиты.* В первую очередь повреждаются органы, богатые капиллярами (легкие, почки, кожа), наблюдается *сывороточная болезнь.* Основой ее служит активация иммунными комплексами комплемента и повреждение сосудов в различных тканях и органах.

Псевдоаллергия на лекарства и медикаменты. В отличие от истинных аллергических реакций при псевдоаллергических - *отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты.* Эти реакции неспецифические и индуцируются различными агентами у предрасположенных больных, особенно длительно лечившихся различными препаратами. Имеется большая группа лекарств различного происхождения и назначения, которые обладают свойствами вызывать такие реакции даже при первичном введении в организм: рентгеноконтрастные вещества, местные анестетики, опиаты, миорелаксанты, аспирин и многие другие. *Механизмы псевдоаллергии* разнообразны и напоминают соответствующие типы истинных аллергических реакций. *Прямая дегрануляция* базофилов под влиянием лекарств, а также поллютантов и эндогенных медиаторов – аналог аллергических реакций I типа. Она может индуцироваться медикаментами, химическими веществами, лекарствами, а также холодом, бактериями и их токсинами. Клинически проявляется крапивницей, сыпями, анафилактоидным шоком, лихорадкой.

2. ЛЕКАРСТВА И МЕДИКАМЕНТЫ КАК АЛЛЕРГЕНЫ

Практически все лекарственные средства могут индуцировать аллергические реакции. Одни из них, будучи белками, гликопротеидами и другими сложными биологическими молекулами (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины и т. д.) чужеродного (животного, микробного) происхождения, легко индуцируют иммунный ответ и аллергические реакции. Облигатными аллергенами являются ксеногенные антисыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, против газовой гангрены, сибирской язвы, яда змей). Аналогично могут действовать гормоны и ферменты, белки и полипептиды животного (инсулин, кортикотропин, цито-мак, цитохром С и др.) и микробного (стрептодеказа) происхождения.

Простые химические молекулы небольшой молекулярной массы (меньше 1 кД) - *гаптены* – ковалентно или нековалентно связываясь с антигенами главного комплекса гистосовместимости и CD1 молекулами антигенпредставляющих клеток распознаются Т-лимфоцитами, появляются Тх 1, Тх 2 и CD8-Т-лимфоциты, имеющие αβ и, реже γδ рецепторы к исходному гаптену. В итоге появляются клоны Т-лимфоцитов как узкоспецифичные к одному препарату, например, к боковой цепи пенициллина, так и имеющие более общую специфичность к β-лактамному кольцу, перекрестно реагирующие с другими β-лактамами. Это различие специфичности рецепторов Т-клеток объясняет клинические наблюдения, когда в одних случаях у больных наблюдаются аллергические реакции на препарат сходного химического строения, а в других – нет. Кроме того, гаптены, соединяясь с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекулами-носителями организма, модифицируют их, создавая высокоиммунногенные комплексы. Специфичность реакции, т. е. появляющихся антител, определяет гаптен, однако они и сенсибилизированные Т-клетки могут возникать и к детерминантам молекулы-носителя, т. е. к клеточным антигенам, чем объясняется индукция лекарствами аутоиммунных реакций.

В лекарственных препаратах имеются консерванты, стабилизаторы и примеси, которые индуцируют аллергию.

Большой проблемой являются **перекрестные реакции** на лекарства и медикаменты. Они наблюдаются при наличии общих детерминант в непереносимом препарате и применяемом для его замены или с другой целью.

Перекрестные реакции как причина лекарственной аллергии и меры их профилактики

Аллергические реакции обычно высокоспецифичны. Специфичность определяется сродством активного центра антитела или Т-клеточного рецептора к аллергенной детерминанте. Причины перекрестных реакций на лекарства различны. Во-первых, это наличие сходных химических детерминант в препарате, индуцировавшем аллергию, и в том, который используют как заменитель первого или по иному назначению. Лекарства, имеющие общий источник происхождения (биологический или химический), обычно вызывают перекрестные аллергические реакции. *Цито-мак (цитохром С)* из сердца лошади и противостолбнячная лошадиная сыворотка могут вызывать осложнения при аллергии к одному из препаратов (на лошадиный белок).

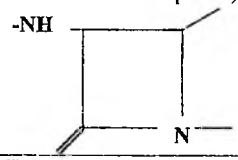
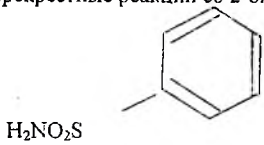
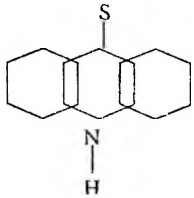
Тщательная оценка и подбор переносимого препарата - основа профилактики возможных осложнений лекарственной аллергии. В каждом конкретном случае необходима предварительная диагностика переносимости на основе лабораторных и провокационных тестов. Однако, исходный подбор переносимых препаратов нужно проводить, учитывая их химическую структуру и наличие аналогичных функциональных группировок (табл. 1).

Перекрестные реакции возникают и при использовании различных сложных лекарственных форм: таблеток, микстур, аэрозолей, в состав которых входят различные препараты, один из них может не переносить больной.

В структуру **пенициллина** входит тиазолидоновое кольцо, соединенное с β-лактамным, от которого зависит его антибактериальная активность. В организме в процессе биотрансформации пенициллина образуется более 10 метаболитов, каждый из которых может быть гаптеном.

Многие выявляемые антитела класса IgE и IgG реагируют с пенициллоилом, который считают «главной» или «основной детерминантой» пенициллина. Конъюгат пенициллоил-поли-D-лизин (ППЛ) используют для кожных тестов у больных для диагностики аллергии к пенициллину, чтобы уменьшить скорость всасывания и развитие побочных реакций. ППЛ содержит в качестве носителя полипептид из 15-20 остатков лизина, который связан с пенициллоилом (10-15 групп).

Таблица 1. Примеры общих детерминант у лекарств и других средств

Общая детерминанта и ее присутствие	Лекарственные препараты
1. Кольцо β-лактама (присутствует в плесенях и патогенных грибах) 	Пенициллины (природные – бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, полусинтетические), цефалоспорины, пенициллами́н
2. Парааминогруппа, анилин (фениламин), хинонимин, парабензохинон, парафенилендиамин, азокрасители, проявители, косметика	Новокаин, анестезин и родственные вещества. Парааминосалициловая и парааминобензойная кислоты. Сульфаниламиды (норсульфазол, сульфазин, сульфадимезин, уросульфазол и др.). Могут реагировать с III группой, так как имеют SO_2NH_2-группу, связанную с кольцом бензола (сульфонилмочевина и др.), а также с фенотиазиновыми препаратами
1. Бензол-сульфонамидная группа (перекрестные реакции со 2-ой группой) 	Тиазиды диуретического действия (гипотиазид и др.), сульфонилмочевина, Фуросемид Ингибиторы карбоангидразы (диакарб). Иногда местноанестезирующие средства имеют сульфамидную группу, не связанную с кольцом бензола
2. Фенотиазиновая группа 	Нейролептики (аминазин, пропазин и др.) Противогистаминные (дипразин, пипольфен); диуретики; метиленовый синий; антидепрессанты (фторацизин); коронарорасширяющие (хлорацизин, нонахлазин); антиаритмические (этмозин)

Для кожных проб выпускается коммерческая форма Pre-Pen. Кроме того, сам пенициллин и его дериваты индуцируют образование антител, являясь «малыми» детерминантами. Среди продуктов расщепления пенициллина важны: *пенициллоат* и другие метаболиты. Для выявления аллергии на них используют свежий раствор бензилпенициллина. Двойное тестирование с главной и малыми – свежими детерминантами пенициллина позволяет выявлять большинство больных (до 97%) с непереносимостью пенициллина. Однако, предварительно необходимо провести лабораторное обследование. Следует отметить, что аллергенные детерминанты пенициллина могут индуцировать и замедленную, Т-клеточную сенсибилизацию.

Так как **полусинтетические пенициллины** содержат такое же ядро 6-аминопенициллиновой кислоты, как и пенициллин G, естественно, что между ними имеются перекрестные реакции. Можно считать, что при аллергии на пенициллин наблюдаются перекрестные реакции на все пенициллины и могут быть на цефалоспорины, а также на пенициллами́н. Однако, таких реакций может и не быть; их наличие или отсутствие зависит от «узкой» или «широкой» специфичности Т-лимфоцитов. Выявить вероятность перекрестных

реакций можно путем определения сенсибилизации Т-лимфоцитов на конкретные лекарства.

Аллергия к пенициллину встречается среди населения в 0,8 - 7,4%, и у 10% больных. На его долю приходится до 30 % всех аллергических реакций. Клиника реакций чрезвычайно разнообразна.

Цефалоспорины могут давать перекрестные аллергические реакции с пенициллинами, они же являются частыми индукторами ПАР.

Аллергенность различных антибиотиков. Все антибиотики могут вызывать как аллергические и псевдоаллергические, так и токсические побочные реакции.

Карбапенемы и азтреонам имеют в структуре β-лактамное кольцо и могут давать перекрестные аллергические реакции с пенициллинами.

Стрептомицин бывает причиной тяжелых проявлений аллергии. Нарушения слуха обусловлены токсическим действием. Высокая сенсибилизация с эксфолиативным дерматитом, агранулоцитозом, шоком встречается у медсестер и фармацевтов. Его лучше не использовать местно (мази, ингаляции).

Тетрациклины являются причиной фотосенсибилизации, полиморфных высыпаний, крапивниц и шока, токсикоаллергического гепатита.

Макролиды относительно безопасны, иногда при их использовании отмечаются холестатические гепатиты, диспепсии. Могут индуцировать сыпи, лихорадку, эозинофилии.

Противотуберкулезные препараты вызывают поражения кожи, лихорадку, желтухи, лимфоаденопатии, артралгии. Возможны токсико-аллергические гепатиты, нейропатии, судороги.

Нитрофураны вызывают лейкопении, анемии, сыпи, ангионевротические отеки, гепатиты, интерстициальные пневмонии, тошноту и рвоту.

Сульфаниламиды служат причиной аллергии примерно в 3% (1-6%) случаев их применения, хотя сенсибилизация к ним возникает реже, чем к пенициллинам. Их основным гаптеном является N^4-сульфонамидная детерминанта. Известны перекрестные реакции при сенсибилизации к ним, на новокаин и родственные вещества, а также на сульфонилмочевину и ингибиторы карбоангидразы. Среди побочных реакций отмечены гемолитическая анемия, сыпи, васкулиты, узловатая эритема, лейкопении, тромбоцитопении, токсидермии.

Ненаркотические аналгетики и нестероидные противоспалительные препараты (НПВП) – частая причина непереносимости, так как широко используются врачами и самостоятельно больными. Аллергические реакции на них выявлены у 35,7% из 1500 больных с ЛА (Лусс Л. В. и др., 1998). Причем чаще всего наблюдалась лекарственная аллергия на анальгин. Истинная аллергия была у 53,3%, а псевдоаллергия – у 46,7% обследованных.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин и аналоги) может индуцировать риносинусит и аспириновую (простагландиновую) бронхиальную астму, сочетающуюся с полипами, а также крапивницу с отеками Квинке.

Фенотиазины объединяют большую группу препаратов различного назначения, которые имеют общую фенотиазиновую группу и поэтому могут индуцировать перекрестные аллергические реакции.

Йодсодержащие препараты. Калия и натрия иодиды вызывают зуд, лихорадку, сыпи, эозинофилии. Использование в качестве отхаркивающих при бронхите и астме может привести к развитию псевдоаллергических реакций (риниты и др.). Возможны перекрестные реакции между различными йодсодержащими препаратами: раствор Люголя, антисептики (йодоформ, йодинол, йодонат и др.), солутан; дийодтирозин, антиструмин, микройод, тиреоидин, трийодтиронин, тироксин.

Средства диагностики и предоперационной подготовки. Развитию аллергии способствует бессознательное состояние больных, применение нескольких препаратов.

Местные анестетики делятся на две структурно и аллергенно различные группы. Лекарства I группы - это парааминобензойные эфиры (анестезин, бензокаин, новокаин, прокаин, дикаин, тетракаин и др.), которые индуцируют большинство аллергических реакций и обычно вызывают перекрестные реакции между собой. Новокаин и другие препараты могут вызвать ПАР.

Местные анестетики I группы (парааминобензольные эстеры) обычно не дают перекрестных реакций с препаратами 2-й парааминофенольной группы (лидокаин, совкаин, амидрикаин, пиливокаин, тримекаин, диперодон, пиррокаин, бупивокаин и др.), на которые реакция реже. Иногда рекомендуют заменять их при непереносимости антигистаминными препаратами типа дифенгидрамина (димедрола).

Протокол для профилактики осложнений введения местных анестетиков по нашим данным включает: 1) испытание in vitro в прямом и непрямом тесте выброса ионов калия, ИФА и другими лабораторными тестами – комплекс методов; 2) кожное тестирование (осторожно!), которое хотя не всегда достоверно, но проводится как вариант испытания доз непосредственно перед применением. Если реакции нет, делают заключение о переносимости препарата больным и возможности его применения. В случае аллергии на препараты 1 группы рекомендуются препараты 2-й группы. Если реакция наблюдается на препарат 2-й группы, он заменяется другим препаратом из той же группы, не имеющим с ним общих детерминант. Иногда в таких случаях местные анестетики заменяют димедролом.

Рентгеноконтрастные вещества (РКВ), как средства диагностики – нередкая причина медикаментозной аллергии. Многие из них вызывают псевдоаллергические реакции, в том числе анафилактоидный шок (1 смертельный случай на 10 - 100 тыс. инъекций). Они активируют комплемент по альтернативному пути или тромбин и плазмин с образованием продуктов распада фибрина. Однако описаны и аллергические реакции с наличием IgE- и IgG-антител и пролиферации лимфоцитов под влиянием этих веществ.

Наиболее частыми факторами риска являются предшествующие реакции на РКВ, бронхиальная астма, сердечная недостаточность или патология коронарных сосудов, атопия, необычные реакции на медикаменты в анамнезе, лечение бета-адренергитическими блокаторами и страх.

В случаях, если требуется неотложное проведение обследования больного с отягощенным анамнезом на РКВ рекомендуется:

ввести 200 мг гидрокортизона внутривенно (60 мг преднизолона) непосредственно перед РКВ, а затем через каждые 4 часа до окончания процедуры

ввести 2 мл 1% димедрола или 2 мл 0,1% тавегила внутримышечно за 1 час до РКВ или перед его введением

до введения РКВ сделать ингаляцию сальбутамола (или дать таблетку перорально) или беротека при наличии в анамнезе бронхоспазма

по возможности используют низкоосмотическое РКВ.

Инсулин, адренокортикотропин и другие пептидные гормоны могут быть причиной шока и различных аллергических реакций. Инсулин (м.м. 6000Д) вызывает местные и генерализованные реакции, причем свиной и бычий чаще, чем человечий – рекомбинантный. В таких случаях выявляются IgE и IgG-антитела и Т-клеточная сенсибилизация. Однако могут быть реакции на протамин сульфат, который содержится в пролонгированных препаратах инсулина.

Добавки, консерванты, растворители. *Парабены* – консерванты анастетиков, мазей, других препаратов являются алифатическими эфирами параоксибензойной кислоты, вызывают аллергические реакции, особенно у больных с непереносимостью бензоатов.

Тимеросал (мертиолат) – антисептик и консервант вакцин и других препаратов - нередкая причина местных и общих реакций.

Сульфиты – стабилизаторы, консерванты лекарств (в пище - добавки) служат причиной псевдоаллергических крапивниц, бронхоспазма, шока.

Медикаменты как аллергены

Аллергия к латексу. В последнее время все чаще описывается аллергия на латекс, что связано с расширением употребления изделий из него.

При обследовании медицинского персонала количество сенсибилизированных к латексу составило: в больнице – 5,8 %, а в зубоврачебных кабинетах – 25%.

Медикаментозная аллергия на латекс наблюдается *в трех вариантах:*

- как основное профессиональное заболевание у медработников и рабочих латексно-резиновых предприятий;
- осложнение лечения больных при использовании изделий из латекса;
- в виде перекрестных аллергических реакций у больных с пищевой и другими видами аллергии.

Диагностика латексной аллергии включает анамнез, клинико-лабораторные данные, провокационные тесты. Выясняют контакты с латексными изделиями и возможные реакции на перчатки, катеторы, дренажные трубки, презервативы, воздушные шары, пищу (авокадо, бананы, киви, инжир, каштаны), вдыхание аэрозолей латекса по месту работы, а также непереносимость некоторых растений (фикус) в виде сыпи, отеков, астмы, ринита. Лабораторное исследование включает выявление IgE антител, а также сенсибилизированных Т-лимфоцитов на аллергены латекса; провокационные тесты – контактные кожные пробы на раствор латекса или перчаточный материал.

Дезинфицирующие средства. В эту группу относятся много различных веществ, которые обычно вызывают денатурацию белков и гибель микроорганизмов: хлоросодержащие, спирты, поверхностно-активные йодосодержащие, перикиси, фенолы, альдегиды и др. В них нередко входят дополняющие ингредиенты. Побочные эффекты их могут слагаться из местно-раздражающего, токсического и контактного аллергизирующего действия на кожу и аэрозольного на слизистые оболочки дыхательных путей, глаз.

3. КЛИНИКА

Клинические проявления аллергии к лекарствам различны по локализации, тяжести, течению.

Клинические формы

I. По распространенности:

1. Генерализованные:

- анафилактический шок
- сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии)
- лихорадка
- генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями

2. Локализованные (органные и системные):

- поражения кожи

Поражения кожи включают:

- токсикодермии с поражением внутренних органов (многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, Стивенса - Джонсона)
- гематологические поражения
- васкулиты
- висцеральные (внутренних органов)
- слизистых оболочек и дыхательной системы
- нервной системы

II. По тяжести:
легкая, средней тяжести, тяжелая
III. По течению:
острая, подострая, хроническая
IV. По наличию осложнений:
неосложненная, осложненная формы

Анафилактический шок (АШ) - одно из самых тяжелых проявлений аллергии. Лекарства, особенно антибиотики, служат наиболее частой причиной шока, а клинические проявления его наиболее тяжелые, особенно при парентеральном введении препаратов. Синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона нередко индуцируются лекарствами.

Анафилактоидный шок (АОШ) – острая генерализованная псевдоаллергическая (неспецифическая) реакция на различные химические, биологические вещества и физические факторы, индуцирующие образование и выделение медиаторов немедленной гиперчувствительности, вызывающих клиническую симптоматику, сходную с таковой при АШ. Частыми индукторами АОШ являются некоторые лекарственные препараты, вводимые парентерально (рентгеноконтрастные препараты, декстраны, антибиотики и др.). Более того, простые химические вещества, не вызывающие аллергию (растворы натрия хлорида, натрия бикарбоната, глюкозы и др.), могут провоцировать АОШ, если содержат агрегаты и микрокристаллы молекул, способные активировать комплемент при внутривенном введении.

Лекарственная системная красная волчанка - генерализованное синдромное заболевание, вызываемое лекарствами, клинически и иммунологически сходное с системной красной волчанкой (СКВ).

Она может быть индуцирована производными гидралазина, апрессином, адельфаном, производными фенотиазина, метилдофа, новокаинамидом, индералом, сульфаниламидами, сульфасалаином, пеницилламином, изониазидом, оральными контрацептивами, бета-адреноблокаторами, препаратами лития, антибиотиками, нейролептиками и другими препаратами.

Клиника характеризуется лихорадкой, болями в суставах, мышцах, плевритом, аллергическими высыпаниями, связанными с приемом препаратов.

Дифференциальная диагностика основывается на следующих критериях: назначение препарата до появления клинических и параклинических признаков; обратное развитие осложнения после отмены препарата (клинические проявления синдрома исчезают, как правило, раньше, чем иммунологические); развитие аналогичной симптоматики после повторного назначения препарата.

Поствакцинальные аллергические реакции

Закон РФ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (1998 г) дает следующее определение поствакцинальным осложнениям: «…поствакцинальные осложнения, вызванные профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям – тяжелые и (или) стойкие нарушения здоровья вследствие профилактических прививок». С позиции такого определения легкие и средней тяжести аллергические реакции, в том числе и шок, якобы не относятся к поствакцинальным осложнениям.

Клинические проявления аллергических реакций могут быть *общими* и *местными*. К общим относятся АШ, генерализованные полиморфные сыпи, сывороточная болезнь и сывороточно-подобный синдром, поражения нервной системы. такие реакции наблюдаются на АКДС, столбнячный анатоксин.

После вакцинации против гриппа, кори, краснухи, паротита, желтой лихорадки, клещевого и японского энцефалитов у лиц с пищевой аллергией *на яйца кур* могут быть аллергические реакции, вплоть до тяжелого анафилактического шока. Обусловлено это тем,

что вирусные вакцины содержат ту среду, на которой выращиваются (фибробласты куриных эмбрионов) вирусы и, следовательно, антигены куриных эмбрионов. Причиной аллергии может служить и желатин, имеющийся в этих вакцинах. Американская академия педиатрии рекомендует подвергать детей с аллергией к яйцу кур кожному тестированию с вакцинами кори, паратита краснухи перед их введением. Вакцину разводят 1:10 в физиологическом растворе (контроль – только раствор) и ставят прик-тест; вакцину можно вводить если он отрицательный, хотя иногда ставят и внутрикожную пробу и можно делать лабораторное обследование.

Для профилактики реакций на столбнячный и дифтерийный анатоксины используют лабораторные тесты и кожные пробы.

Тяжелые аллергические реакции типа анафилактического шока, синдромов Стивенса – Джонсона, Лайелла, многоформной экссудативной эритемы, а также поствакцинальный энцефалит являются противопоказаниями к дальнейшему введению всех вакцин, кроме полиомиелитной. Вакцинацию против полиомиелита можно проводить не ранее чем через 2 года после ремиссии.

Желательно детям группы риска вводить раздельно вакцины: полиомиелитную – от АДС-М-препарата, коревую – от паротитной. При наличии летом, во время цветения растений кожных и респираторных аллергических проявлений прививки целесообразно осуществлять в осенне-зимний период. Диспротеинемия, дисиммуноглобулинемия как и наличие С-реактивного белка, высокий уровень IgE служат временным противопоказанием для прививки.

При угрозе возникновения аллергических реакций за 1 – 2 дня до вакцинации и в течение 10 – 14 дней после нее рекомендуется назначать антигистаминные препараты и иногда ГКС.

Если в анамнезе имелись аллергические реакции, то в день вакцинации коревой и АДС-М-вакциной можно ввести парентерально антигистаминные препараты за 30 – 40 мин до инъекции.

Дети, страдающие пищевой аллергией, не должны получать в период вакцинации (2 нед. до и 2 нед. после) облигатные аллергены (яйца, шоколад, цитрусовые, рыба и др.).

Кожные проявления лекарственной аллергии

Кожный зуд может возникать при приеме любого лекарства, но чаще его вызывают снотворные, сульфаниламиды, пенициллин, новокаин, инсулин и др. При объективном исследовании у больных находят следы расчесов. Зуд может быть распространенным и ограниченным, умеренным и нестерпимым, постоянным или пароксизмальным. Его необходимо дифференцировать с кожным зудом при сахарном диабете, почечной недостаточности, лимфопролиферативных заболеваниях, онкопатологии и др. Для лечения необходимо устранить причину, назначить антигистаминные (димедрол и др.), мази с ментолом и анестезином.

Кожные сыпи при лекарственной аллергии разнообразны. Мелкопятнистые сыпи появляются при расширении поверхностных кровеносных сосудов кожи. Розеолезная сыпь начинается обычно с зуда, иногда мелких красных пятен и локализуется чаще на лице и туловище. Вскоре она начинает шелушиться (3 - 4-й день). Иногда появляются новые высыпания, которые сливаются и сочетаются с другими элементами (уртикарными, пузырными и др.). Эту розеолезную сыпь необходимо отличать от сифилитических розеол, розового лишая, кори, скарлатины.

Пятнисто-папулезная сыпь наиболее часто проявляется при лечении антибиотиками, сульфаниламидами, барбитуратами, витаминами, ртутными диуретиками, нитрофурановыми и другими препаратами и имеет скарлатино- или кореподобный вид. Сопровождается выраженным кожным зудом. Постепенно цвет ее меняется на синюшно-розовый, иногда с мраморным оттенком. Продолжительность высыпаний 1-2 недели. Один из отличитель-

ных признаков аллергического поражения кожи – эозинофилия крови в области поражения.

Распространенные кожные проявления лекарственной и медикаментозой аллергии обычно относятся либо к группе токсидермий, либо к группе контактных дерматитов.

Токсидермии – это воспалительное поражение кожи (сыпь), представляющее собой реакцию на циркуляцию в крови веществ, обладающих сенсибилизирующими, токсическими, дисметаболическим и другими механизмами действия и введенных в организм пероральным, парентеральным, ингаляционным, внутривенным или трансэпидермальным способом.

Медикаментозная токсидермия – это токсидермия, вызванная медикаментами, введенными с лечебной (лекарства) или диагностической (например, контрастные вещества) целью.

В целом, АМТ вызываются практически любыми препаратами и проявляются почти всеми первичными кожными элементами, давая весьма разнообразную и иногда трудно дифференцируемую клиническую картину.

Неаллергические встречаются гораздо реже, вызываются ограниченным числом препаратов и, как правило, представлены четкими кожными синдромами. Примерами их являются аспириновая крапивница, медикаментозные акнеформные сыпи, порфирии.

По первичным элементам сыпи выделяют пятнистые, папулезные, уртикарные, узелковые, пустулезные, везикулезные, буллезные, эрозивные и язвенные АМТ.

Кожные проявления АМТ отличаются большим разнообразием и клинически напоминают многие другие дерматозы. Это обусловливает выделение форм АМТ в зависимости от того заболевания, клиническую картину которого они напоминают. Так, выделяют кореподобные, лихеноидные, псориазоформные и др. разновидности АМТ. Кроме того, к АМТ справедливо относят и имеющее иммунологические механизмы возникновения заболевания, клинически и гистологически ничем не отличающихся от известных хронических дерматозов – лекарственные красная волчанка, дерматомиозит, псориаз, пузырчатка, синдром Свита и другие.

Общая клиническая классификация АМТ, с учетом сказанного выше, представлена в табл. 2.

Таблица 2. Клиническая классификация АМТ

Раздел	Группа	Примеры нозологий
Синдромы АМТ	Многоформная экссудативная эритема	Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз Лайелла
	Синдром лекарственной гиперчувствительности	
	Фиксированная токсидермия	Фиксированная эритема
Проявления АМТ, напоминающие другие дерматозы	Крапивница и ангионевротический отек	Крапивница, отек Квинке
	«Морбилиформные» экзантемы	Кореподобная сыпь
	Лихеноидные сыпи	Сыпь, напоминающая красный плоский лишай
	Васкулиты	Пурпура, уртикарный васкулит
	Пустулезные сыпи	Генерализованный пустулез
	Фотозависимые сыпи	Фотодерматит
	Эритродермия	Синдром «красного человека»
	Экзематоидные сыпи	Экзема
	Другие	Лимфоматоидные, склеродермоидные
АМТ, клинически полностью соответ-	Буллезные дерматозы	Лекарственные пузырчатка, пемфигоид
	Коллагенозы	Лекарственные красная волчанка, дерматомиозит
	Порфирии	Псевдопорфирия кожная поздняя, вариегатная

ствующие известным дерматозам		порфирия
	Псориаз	Лекарственный псориаз
	Другие	Синдром Свита, красный волосяной лишай

Аллергические синдромы

Многоформные экссудативные эритемы. К этой группе относятся многоформная экссудативная эритема (erythema multiforme, МЭЭ), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Каждая из этих нозологий считается крайней формой предшествующей (синдром Стивенса-Джонсона – крайняя форма МЭЭ, синдром Лайелла – синдром Стивенса-Джонсона). Различия между этими нозологиями проводятся по локализации и распространенности сыпи, характеру и интенсивности поражения кожи, вовлечению других органов. Каждая из нозологий вызывается и не медикаментозными причинами (например, инфекциями), встречаются идиопатические варианты. Доля АМТ в развитии этих синдромов возрастает пропорционально степени тяжести.

В патогенезе этих синдромов основными считаются смешанные немедленные и замедленные реакции гиперчувствительности. В клеточном инфильтрате преобладают $CD8^+$ цитотоксические лимфоциты. Считается, что они вызывают апоптоз и гибель клеток эпителия, экспрессируя белки-перфорины. Более выраженная их экспрессия приводит к обширному панэпидермальному некрозу при синдроме Лайела.

Многоформная экссудативная эритема – острое, редко рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек, возникающее от разных причин и отличающееся характерным сочетанием многих первичных элементов сыпи (пятна, папулы, волдыри, пузырьки, пузыри).

Наиболее часто МЭЭ развивается у молодых мужчин после перенесенной герпетической или микоплазменной инфекции и в этих случаях может начинаться с продромальных явлений – болей в горле, повышения температуры, недомогания, миалгии и артралгии. При АМТ сыпь появляется сразу. Характерна сезонность – осенне-весенний периоды. Может быть вызвана как инфекцией, так и лекарственными препаратами. Наиболее часто индукторы МЭЭ - это сульфаниламиды, производные пиразолонового ряда, тетрациклины, барбитураты, аспирин, диуретики, прогестерон, стрептомицин и др. Имеется ассоциация ее появления с HLA-B15.

Первичным элементом является пятно эритемы, которое в течение 2 сут. увеличивается до 1–2 см в диаметре, превращается в папулу. Сформированный элемент имеет резкие границы, более темные цианотичные края и центр с более светлой розовой полоской между ними, что придает вид бычьего глаза, ириса, или мишени. В центре пятна может располагаться папула или пузырек.

Как правило, группы таких элементов возникают в течение 1–2 нед с интервалами в несколько дней. Сыпь проходит самопроизвольно через 2–3 нед после ее первичного появления, иногда оставляя участки гипо- или гиперпигментации.

Наиболее частая локализация – тыльная и ладонная поверхность кистей и подошвенная стоп, разгибательные поверхности предплечий и голеней, наружные гениталии. Сыпь располагается симметрично. При распространенной МЭЭ поражаются практически все участки кожи, за исключением волосистой части головы.

Тяжелые буллезные формы МЭЭ характеризуются тенденцией к слиянию элементов, образованием пузырей и положительным симптомом Никольского в эритематозных очагах, общими явлениями в виде лихорадки и недомогания. Образуются эрозии на слизистых оболочках полости, носа, влагалища, полового члена, а также конъюнктивы и красной каймы губ. Появляется болезненное мочеиспускание, изменение цвета мочи на розовый или красный в зависимости от содержания эритроцитов. Может поражаться слизистая

прямой кишки и перианальная область, сопровождаясь болезненной дефекацией, примесями крови в кале. Изменения кожи сопровождаются часто выраженным кожным зудом.

Могут быть общие симптомы в виде повышения температуры, миалгий, артралгий, поражений печени и почек. Изменения со стороны крови: лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ, СРБ. Длительность заболевания не превышает 2-3 недели. Необходимо дифференцировать МЭЭ с пузырными дерматозами, ящуром, натуральной и ветряной оспой, узловатой эритемой, эрозивным дерматозом, красным плоским лишаем.

В зависимости от характера и распространенности поражений кожи, вовлечения наружных слизистых оболочек, наличия общих явлений и поражения внутренних органов выделяют малую (minor) и большую (major) формы МЭЭ и ее крайний вариант – максимальную форму или синдром Стивена-Джонсона. Классификация МЭЭ отличается и ее большую форму чаще определяют как синдром Стивенса-Джонсона. К малой форме относятся 80 % случаев МЭЭ.

Таблица 3. Классифицирующие критерии разных форм МЭЭ и синдрома Стивенса-Джонсона

Форма	Пузыри	Локализация сыпи на коже	Поражения слизистых	Общие явления	Поражения внутренних органов
МЭЭ малая	Нет, Никольский –	Ограниченная (конечности)	Нет или минимальные	Нет	Нет
МЭЭ большая	Есть, Никольский +	Распространенная	Выражены, не более 1 локализации	Есть, умеренные	Нет
Синдром стивена Джонсона	Есть, Никольский +	Ограниченная (лицо и туловище) или распространенная, Отторжение эпидермиса < 10 %	Выражены, 2 и более локализации	Есть, выражены	Есть

306906

Синдром Стивенса – Джонсона – тяжелая злокачественная экссудативная эритема (острый слизисто-кожно-глазной синдром). Поражения кожи (от 10 до 30% поверхности тела) возникают при лекарственной терапии, провоцируются переохлаждением и очаговой инфекцией. Сульфаниламиды, жаропонижаюшие, пенициллин, тетрациклин и другие лекарственные средства могут быть причиной этого заболевания. В этиопатогенезе участвует вирус простого герпеса и терапия в ранний период ацикловиром и преднизолоном по 30-50 мг/сутки (перорально) в течение 3-5 дней может предотвратить прогрессирование процесса [1, 5]. Отмечена ассоциация с HLA-B12, тогда как множественная экссудативная эритема ассоциирована с HLA-B5. В сосудах дермы найдены отложения IgM и C3-комплемента и фибрина, инфильтрация базофилами, монофагами и лимфоцитами, что указывает на участие аллергических реакций II-IV типов. Характерна сезонность (осенне-весенний период).

Начало бурное с обязательным поражением слизистых оболочек. Температура 39-40°С. Боли в горле, суставах, резко выраженная саливация, герпетические высыпания на губах, слизистой рта, гениталиях, в перианальной области. На коже появляются обильные высыпания, как при экссудативной эритеме (эритематозные, папулезные и везикулобуллезные элементы, могут быть одиночные высыпания). Пузыри сгруппированные, багрово-синюшные, с мелкими везикуляциями, фиксированные на кистях и стопах, в межпальцевых промежутках, часто с геморрагическим содержимым. На слизистых оболочках быстро образуются эрозии, которые изъязвляются и покрываются налетами грязно-серого цвета. Отмечаются стоматит, уретрит, вульвовагинит, баланопостит. Очень часто повреждается конъюнктива глаза, появляются светобоязнь, изъязвления роговой оболочки, что

Российский государственный медицинский университет
БИБЛИОТЕКА

может привести к слепоте. Поражения слизистой носа проявляются носовыми кровотечениями, тяжелым ринитом. Могут развиваться осложнения со стороны внутренних органов – тяжелые пневмонии, плеврит, миокардит, перикардит, гломерулонефрит, поражения печени. В крови наблюдаются лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ, СРБ, лимфопения, тромбоцитопения, эозинофилопения. Нарастание тяжелых осложнений может привести к смерти. Температура может быть повышенной в течение 1 - 2 недель, затем снижается. На 4 - 6-й неделе после высыпаний остается умеренная пигментация. Длительность заболевания 4 - 6 недель.

Лечение проводится также как тяжелой формы лекарственной аллергии. Обязательны ГКС в больших дозах: 60-90 мг преднизолона внутривенно через каждые 4-6 часов. Для уменьшения обезвоживания и с целью дезинтоксикации вводят внутривенно капельно 5 % раствор глюкозы, физиологический раствор до 1 л/сут, плазму 100 - 150 мл. Назначают антигистаминные препараты – супрастин, тавегил и др. Другие препараты имеют вспомогательное значение и ограниченное применение, тщательно оценивается возможность непереносимости по аллергоанамнезу и лабораторным тестам. Необходимы консультации офтальмолога при поражении глаз. Слизистую полости рта обрабатывают водными растворами красителей (бриллиантового зеленого, метиленового синего), раствором календулы, перекиси водорода, 10% раствором буры в глицерине; для уменьшения болей делают ванночки ротовой полости с 5 - 10 % раствором анестезина, 1 - 2 % раствором тримекаина. Чтобы ликвидировать геморрагические явления, назначают витамины С, Р, К. При угрозе инфекции применяют с учетом непереносимости антибиотики широкого спектра действия. Синдромная терапия назначается при поражениях печени, почек.

Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз, некроэпидермолиз буллезный, синдром «обожженной кожи», буллезная эритродермия - описан в 1956 г. Летальность 30 - 50%. Болеют в любом возрасте. Процесс полиэтиологичен. Иногда его трудо дифференцировать от других тяжелых токсикодермий и он начинается как многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона, между которыми много общего. Различия между ними определяются по форме и распространенности поражения: при поражении менее 30% поверхности тела и слизистых оболочек и преобладании пузырей – это синдром Стивенса-Джонсона, более 30% с некролизом и отслойкой эпидермиса – синдром Лайелла.

Выделяют 4 варианта поражений. При первом аллергическая реакция развивается на инфекцию, преимущественно на стафилококк, и чаще встречается в детском возрасте, характеризуясь особой тяжестью с поражением слизистых оболочек. Второй вариант - аллергическая реакция на лекарства. К третьему варианту относят случаи синдрома Лайелла, когда не установлена причина развития заболевания. Четвертый вариант - смешанный, возникающий при комбинации инфекции и лекарств как токсико-аллергический процесс. В его основе лежат аллергические реакции I-IV типов и псевдоаллергические. Эти реакции приводят к выделению большого количества медиаторов и цитокинов (ИЛ-1, ФНОα и др.), которые вызывают повреждение клеток и тканей. Цитокиновый каскад, запускаемый аллергической реакцией, является основой всех тяжелых токсикодермий, нередко возникающих как более легкие формы в виде генерализованных эритем, крапивниц и экссудативных эритем. Клиническая картина обусловлена токсико-аллергической реакцией, гемодинамическими и метаболическими расстройствами.

Непосредственной причиной развития синдрома Лайелла являются антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, барбитураты, пиразолоновые производные и другие препараты. Он чаще развивается у лиц, имеющих HLA-B12.

Реакция нередко развивается на фоне бактериальной инфекции, способствующей сенсибилизации.

Заболевание развивается через 10 ч - 21 день с момента приема лекарства. Вначале может быть обычная обычная крапивница, эритема или полиморфная сыпь, по поводу которых больным назначают хлористый кальций или антигистаминные препараты. Но симптомы не исчезают, а нарастают и больным назначают недостаточные дозы (до 60 мг) преднизолона внутривенно однократно в сутки; процесс нарастает, сыпь становится генерализованной. Мы считаем недостаточность терапии глюкокортикостероидами на ранних этапах лекарственной аллергии основной причиной развития в последующем тяжелых токсикодермий и синдрома Лайелла.

Начало острое, внезапное. Появляются озноб, рвота, понос, головная боль, боль в горле, суставах, мышцах. В течение нескольких часов температура повышается до 39 – 40°С. Возникают болезненность и жжение кожи, затем появляется сыпь в виде эритематозных болезненных и слегка отечных пятен различной величины, частично сливающихся между собой и локализующихся на коже лица, туловища, конечностей и слизистых. Часто пятна приобретают синюшно-пепельную окраску. На фоне распространяющейся эритемы образуются дряблые тонкостенные неправильной формы пузыри, размером от ореха до ладони и больше, местами сливающиеся между собой. Содержимое пузырей серозное или серозно-кровянистое. На месте вскрывшихся пузырей кожи и слизистых образуются обширные эрозии. Они отделяют обильный серозный или серозно-кровянистый экссудат, что приводит к быстрому обезвоживанию организма. Наблюдается резко положительный симптом Никольского - при надавливании пальцем на кожу эпидермис отслаивается, обнажая эрозивную поверхность. Участки, лишенные эпидермиса, напоминают ожог II - III степени. Неотторгшийся эпидермис выглядит как гофрированная бумага, Очень выражена гиперестезия - даже прикосновение простыни причиняет боль. Кожа кистей снимается, как перчатка. Язык обложен грязно-желтым налетом, отечен, рот открывается с трудом, в зеве множество эрозий. На губах засохшие корочки. Полость рта и язык представляют сплошную раневую поверхность. Конъюнктива гиперемирована.

Нарастают головные боли, заторможенность, потеря сознания, симптомы менингоэнцефалита, гемипарез, бульбарные расстройства, тонические судороги. Присоединяются острый гломерулонефрит с анурией, протеинурией, гематоурией, гепатит с увеличением печени, ее ферментов и билирубина в крови. Могут возникнуть пневмония, перфорация кишечника, абсцессы головного мозга, селезенки. Усиливается сердечно-сосудистая недостаточность, артериальное давление падает, пульс учащается, имеются нарушения ритма и проводимости.

В крови отмечаются лейкоцитоз до 25×10^9/л, затем лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, моноцитоз, эозинофилопения, увеличение СОЭ, СРБ, снижение содержания альбуминов, фактора Виллебранда. Снижение уровня последнего связано с цитолизом эндотелиальных клеток из-за тотального васкулита. Снижаются уровни Т- и В-лимфоцитов, Тх и Тс, фагоцитоза, IgG, M, A, комплемента, что приводит к возникновению иммунодефицита и возможности возникновения сепсиса. В моче белок, эритроциты. На 5 - 8-е сутки часть эрозий может трансформироваться в обширные поверхностные, вяло заживающие язвы. При благоприятном течении на 6 - 10-е сутки уменьшаются гиперемия, отечность кожи, постепенно эпителизируются эрозии и язвы, возникает шелушение. Температура снижается до субфебрильной. На 3 - 4-й неделе на месте эрозий остаются бурые пигментированные пятна, заживают изъязвления.

Прогрессирование заболевания в типичных случаях характеризуется наступлением последовательных стадий: 1) эритематозной - сопровождается эпикутанными симптомами, появлением эритемы, уртикарных высыпаний, возбуждением, лихорадкой; 2) буллезной - появляются пузырчатые элементы, сливающиеся между собой и охватывающие значительные участки эпидермиса, что ведет к гиповолемии, сгущению крови, гипопротеинемии и гипоксии; 3) десквамационной - пузыри лопаются и отмечается отслойка эпителия, а че-

рез эрозивную поверхность теряется большое количество лимфы; 4) репарационной - развивается при благоприятном течении процесса, ведет к улучшению состояния.

Могут быть три типа течения синдрома Лайелла: сверхострое с летальным исходом; острое с присоединением токсико-инфекционного процесса и вследствие этого с возможным летальным исходом; благоприятное, когда процесс разрешается на 6 - 10-е сутки. При тяжелой форме в течение первых 2 - 6 суток прогрессивно увеличивается площадь поражения кожи и слизистых оболочек, появляются симптомы тяжелой патологии почек, легких, сердца. Смерть может наступить в связи с развивающимися токсическими поражениями, обезвоживанием, анурией, комой.

Лечение проводится в реанимационном отделении. Важно разграничить синдром Лайелла стафилококковый и лекарственной этиологии. Этому помогают: 1) выделение стафилококка в отделяемом из носа, глотки, конъюнктивы, кожных повреждений; 2) проявления аллергии на лекарственный препарат, который вводился ранее и вызывал аллергию, усиление симптомов заболевания после дальнейшего введения аллергена; 3) возраст пациента; 4) гистологические исследования; 5) клиническая картина. Больной изолируется, соблюдаются условия строгой асептики, организуется индивидуальный пост по уходу. Проводится дезинтоксикационная и корригирующая терапия внутривенно капельно: гемодез, плазма крови, плазмозамещающие жидкости - реополиглюкин, полиглюкин, гидролизат казеина, 10% раствор альбумина, раствор Рингера, физиологический раствор и др. Суточный объем жидкости доводится до 4 - 5 л под контролем гемодинамики и центрального венозного давления. Противоаллергический эффект достигается введением ГКС: преднизолон внутривенно по 90 мг через 4-6 часов или дексазон 30 мг/сут, при ухудшении состояния доза ГК должна быть увеличена до 1500 мг/сут (в расчете на преднизолон). В случае отсутствия видимого эффекта от преднизолона после первых суток, необходимо его заменить дексаметазоном или другим препаратом. По показаниям применяют трасилол и контрикал, синдромную терапию, плазмаферез, гемосорбцию, иммуностимуляторы.

Эрозированные участки обрабатывают гидрокортизоновой (или другой) мазью, цитралем. Полость рта ополаскивают слабым раствором перекиси водорода, перманганата калия, водными растворами метиленового синего, бриллиантового зеленого. Обычно назначают антибиотики широкого спектра действия, не обладающие перекрестными свойствами с препаратами, вызвавшими заболевание, с учетом аллергоанамнеза и лабораторных тестов. Мы применяли для подбора антибиотиков прямую и непрямую реакции выброса ионов калия и/или РПГ. При стафилококковой инфекции вводят противостафилококковый гамма-глобулин.

В диете должно содержаться достаточно легкоусвояемого белка в виде творога, яиц, сливок; калорийность не менее 3000 - 3500 кал; обильное питье. Чтобы улучшить процессы синтеза белка, вводят анаболические гормоны. Все лечение осуществляется под контролем гемодинамических, водно-электролитных, кислотно-щелочных показателей и азотного баланса. После улучшения состояния возможны остаточные явления и осложнения стриктуры пищевода, гортани, поражения глаз и др.

Сывороточная болезнь (СБ) и сывороточноподобный синдром (СПС)

Аллергенами при СБ служат чужеродные белки, используемые в качестве лечебных препаратов. Это вакцины, ксеногенные профилактические и лечебные иммунные антисыворотки (противостолбнячная, противогриппозная, противодифтерийная, антирабическая, антилимфоцитарная, против яда змей и другие), белковые чужеродные (ксеногенные) гормоны (АКТГ, инсулин), вакцины, анатоксины (стафилококковый, дифтерийный, столбнячный и др.); церебролизин, цито-мак и др. Аллогенные сыворотки и иммуноглобулины, рекомбинантные цитокины тоже могут быть причиной СБ. Многие препараты, в первую оче-

редь пенициллины, могут вызывать проявления СБ. Этот, так называемый, *сывороточно-подобный синдром*, встречается чаще, чем СБ.

Возможны перекрестные реакции на пищу. После СБ на церебролизин (гидролизат мозгового вещества свиней) возможна реакция на свиное мясо. Аналогичное явление известно после употребления в пищу кумыса или других продуктов из конского мяса у лиц, которые перенесли СБ после иммунизации сыворотками, приготовленными из крови гипериммунизированных лошадей.

Основные симптомы болезни появляются через 7-12(6-21) суток после введения сыворотки или другого белкового препарата. Ранними признаками, как правило, могут быть повышенная температура, кожные проявления, увеличение лимфатических узлов (от артралгий до развития полной картины острого артрита).

Аллергические медикаментозные токсидермии, напоминающие другие дерматозы

Медикаментозные фотозависимые токсидермии и дерматиты. Фотозависимые медикаментозные токсидермии – это группа сыпей, представляющих воспалительную реакцию на введенные системно медикаменты, развившуюся под действием ультрафиолетового излучения (УФ).

Фотозависимые токсидермии делят на *токсические* и *аллергические*. Токсические - зависят от дозы препарата и облучения, развиваются через 4–8 ч после введения препарата под действием УФ лучей длиной 280–340 нм (А). Токсические и аллергические токсидермии вызываются рядом препаратов (табл. 4).

Таблица 4. Основные препараты, вызывающие фотозависимые медикаментозные токсидермии

Форма	Препараты
Аллергические	НПВП
	Сульфаниламиды (антибактериальные, сахароснижающие и тиазидные диуретики)
	Хинидин
	Гризеофульвин
Токсические	Амиодарон
	Фторхинолоны
	Фенотиазины
	Тетрациклины
	НПВП (пироксикам)
Фотозависимые контактные дерматиты	ПАСК (содержится в фотопротекторах)
	Галогенизированные фенолы (содержатся в мылах, косметических средствах)
	Парафенилендиамин

Фотозависимые аллергические токсидермии развиваются независимо от дозы препарата после латентного периода сенсибилизации на метаболиты препарата, образующиеся при облучении от нескольких дней до месяцев. Реакция развивается через 1-2 суток под действием УФ лучей с длиной 290–320 нм (В) и является Т-клеточной, замедленной. Помимо них выделяют фотозависимые контактные дерматиты с аналогичной классификацией (фотоаллергические и фототоксические).

Клиническая особенность фотозависимых токсидермий – локализация сыпи на открытых инсоляции участках кожного покрова (лицо, руки). Эта локализация характерна и для других фотодерматозов, а также для аэрогенного контактного дерматита.

Наиболее частыми разновидностями аллергических фотозависимых токсидермий являются лихеноидные (напоминающий красный плоский лишай) и экзематозные сыпи.

Для возникновения фотоаллергического дерматита требуется присутствие *в коже вещества-фотосенсибилизатора* и воздействие на нее *солнечного света* ультрафиолетового спектра от 2800 до 4500 нм или от 280 до 450 нм. Однако искусственный свет тоже может вызывать реакции. Темнокожие менее чувствительны. Фотосенсибилизирующими свойствами обладают многие лекарственные препараты: фенотиазиновые производные, сульфаниламиды, фенерган, соединение хрома, псорален, эозин, парааминобензойная и тиапрофеновая кислоты, гексахролафен и гризефульвин. В одних случаях лекарства и химические вещества (медикаменты) – сенсибилизаторы проникают через кожу, т.е. сенсибилизируют ее контактно, в других – пероральным, парентеральным или ингаляционным путем. Реакции первого варианта обозначают как *контактный фотоаллергический* (лекарственный) дерматит, а второго- *фотоаллергические медикаментозные токсикодермии.* При фотоаллергических дерматитах ведущим механизмом патогенеза являются реакции ПЧЗТ, при токсидермиях – чаще ПЧНТ.

Клинические проявления контактного фотоаллергического дерматита сопровождаются эритемой, отеком, везикулами и экзаматозными поражениями. Для их возникновения характерны период сенсибилизации (2-3 недели), развитие у чувствительных людей, появление антител, провоцирующее облучение ультрафиолетовыми лучами.

Фототоксические дерматиты, в отличие от предыдущего, по механизму – псевдоаллергические реакции. Они возникают при *первичном* воздействии провоцирующих агентов уже через 4-6 ч после контакта с ними, когда под влиянием ультрафиолетовых лучей с длинной волны 320 нм происходит неиммунологическое освобождение медиаторов, вызывающих гиперергическую воспалительную реакцию в виде дерматита. Причиной этих реакций служат сами фототоксигенные вещества (сульфаниламиды, хлорпромазин, салицилаты, фенотиазиновые средства, гризеофульвин, барбитураты, деготь) или продукты их метаболизма, а нередко – растения (борщевик, пастернак и др.). Эти дерматиты развивается через несколько часов после контакта с агентом-индуктором в солнечную погоду у большинства людей.

В диагностике фотозависимых медикаментозых токсидермий и дерматитов используются фото кожные пробы с системным введением или аппликацией препарата и дозированным УФ облучением определенных участков кожи.

Лечение сводится к отмене препарата, после которого сыпь проходит в течение недели, как и при солнечных ожогах. Местно применяют холодные компрессы. Аллергические фототоксидермии после отмены препарата обычно разрешаются в течение 3 нед. Если сыпь сохраняется, то состояние определяют как персистирующую фотореакцию. Назначают местные кортикостероидные препараты, при торпидном течении – системные кортикостероиды и ПУВА. Профилактикой ФМТ является использование фотопротекторов с защитой от известной области спектра.

Лекарственный контактный аллергический дерматит (КАД)

Аминогликозиды (неомицин), парабеновые эфиры, мертиолят и другие консерванты, а также бензокаин, добавляемые в различные кремы, приводят к возникновению этой формы дерматита.

Ланолин – основа мазей и любые лекарства в их составе (антибиотики, салицилаты и др.) могут индуцировать дерматит у предрасположенных больных. Часто он возникает как вариант профессиональной аллергии у – медицинских работников, фармацевтов и рабочих фармацевтических предприятий. Иногда сочетается с реакциями на красители.

В клинике КАД различают острую, подострую и хроническую формы и легкое, средней тяжести и тяжелое течение. *Острая форма* характеризуется развитием эритемы, отека, папулезной и везикулезной сыпи на участках кожи, контактировавших с аллергеном. Локализация зависит от вида аллергена и *условий контакта.* На руках дерматит часто возни-

кает в связи с профессией при контакте с лекарствами и латексными перчатками. Периорбитальный, мочек ушей и шеи наблюдается у женщин – при применении косметики и украшений из металла, особенно никеля, платины и др. Элементы сыпи часто полиморфны и включают эритему, отек, везикуляцию и даже мокнутие. Реакции нередко сочетаются с *токсическими,* повышается температура, появляется головная боль, тошнота, на коже выступают везикулезные и буллезные элементы. Пузыри обычно рассасываются, однако могут инфицироваться, лопаться. Они имеют тенденцию к генерализации и вовлечению в процесс других органов и тканей, особенно если аллерген-лекарство дополнительно поступает перорально.

Хроническая форма КАД формируется после длительного контакта с аллергеном, например, профессиональным и обычно обозначается как профессиональная экзема. Развитие экзематозного КАД отличается тем, что поражение распространяется за участки воздействия аллергена на кожу; отмечается мокнутие пораженной поверхности, выраженный зуд, затяжное течение даже после исключения контакта с аллергеном. Могут наблюдаться инфильтрация, утолщение и шелушение кожи, лихенификация, появление трещин и пигментации.

Подтверждением диагноза служит *прекращение* процесса после устранения подозреваемого аллергена. В ряде случаев используют диагностические аппликационные пробы, обычно в период ремиссии. Применяемые с этой целью вещества не должны оказывать неспецифического раздражающего действия.

Существуют *наборы* наиболее распространенных веществ – контактных аллергенов для постановки аппликационных проб. В них входит ланолин; 20% неомицин сульфат; 1% раствор фенилендиамина; 1% меркаптобензотиазол; 0,1% тимеросаль; 2% водный формальдегид; 1% этилендиаминдигидрохлорид; 1% эпоксидные и латексные резины; 2,5% сульфат никеля и другие.

Лабораторные тесты, выявляющие сенсибилизацию Т-клеток на аллерген (РПМЛ, бласттрансформация), обычно положительны, но антитела выявляются редко, потому что реакция обычно протекает по замедленному типу.

Дифференцируют КАД от атопического дерматита, микробных и микотических экзем и других дерматозов. В отличии от атопического дерматита он развивается лишь в местах контакта с аллергеном, зуд возникает вторично, после поражений кожи, отсутствует белый дермографизм и другие его признаки.

Во всех случаях необходимо исключить *контакт* с вызвавшим КАД аллергеном, удалить мазь или другие вещества, которые могли остаться на коже, промыть ее водой при необходимости. В острый период дерматита используют *глюкокортикоиды,* первые 4 дня по 40 мг перорально преднизолона или соответственно другого препарата, затем при необходимости 4 дня по 20 мг и по 10 мг, после чего отменяют. Иногда начальные дозы вводят внутривенно по 60– 90-120 мг преднизолона, после чего продолжают лечение меньшими пероральными дозами 2-3 недели. На пораженные участки наносят примочки белой глины, жидкости Бурова, болтушки, растворы борной кислоты, делают холодные водные компрессы.

Местно применяют фторпроизводные глюкокортикоидные мази 6-8 раз в сутки (фторокорт, синалар, флуцинар и др.), не содержащие других веществ, которые могут провоцировать реакцию. Аппликационные повязки с мазью способствуют лучшему проникновению препарата в кожу. Перорально и парентерально (но не местно) используют антигистаминные препараты, тиосульфат натрия (последний малоэффективен). В случае экзематозного КАД полезно сочетать иглорефлексотерапию, проводимую классическим методом в аурикулярные и корпоральные точки (10-15 сеансов) с внутрикожным введением гепарина по 0.2 мл (1000 ЕД) в переднюю поверхность предплечья, в течение 10-12 дней [3, 5]. Ге-

парин можно сочетать с глюкокортикостероидами и антибиотиками, если присоединяется инфекция.

При хронических формах как противорецидивные средства используют *гистаглобулин, аллергоглобулин, аутосеротерапию* [3, 5].

Профилактика КАД проводится путем исключения контактов кожи с аллергенным веществом, особенно лиц с отягощенным аллергоанамнезом. Таким людям следует максимально ограничить употребление накожных аппликаций лекарств, при необходимости работы с ними необходимо использовать использовать защитные кремы.

Аллергические лекарственные токсидермии с характерной сыпью

Эритемы - нередкое проявление лекарственной аллергии. Они возникают в виде крупных гиперемированных пятен. Могут предшествовать образованию буллезных элементов. В течение 2 - 3 дней, будучи яркоокрашенными и отечными, очаги эритемы начинают шелушиться.

Эритемы 9-го дня характеризуются поражениями кожи, возникающими на 8 - 10-й, чаше на 9-й день приема осарсола, солей висмута, препаратов золота, ртути, реже антибиотиков, сульфаниламидов, барбитуратов, хинина и т. п. Появляется диффузная или крупнопятнистая эритема туловища, иногда лица и конечностей, сопровождающаяся повышением температуры, иногда поражением внутренних органов: почек, печени. Возможны развитие агранулоцитоза, менингеальные проявления, артралгии.

Эритродермия – «синдром красного человека», тяжелый токсикоаллергический дерматоз, который сопровождается лихорадкой, поражением внутренних органов, лимфоаденопатией. Возникает при лечении антибиотиками, сульфаниламидами, солями золота и другими препаратами. Отмечается резкая гиперемия и отек обширных участков кожного покрова, а при генерализованных вариантах охватывает все тело. Из-за отека дермы и подлежащей клетчатки кожу невозможно взять в складку. В стадии затихания процесса наблюдается сильное пластинчатое шелушение и зуд.

Фиксированная токсидермия – хроническое рецидивирующее заболевание кожи, как правило, обусловленное медикаментами и отличающееся возникновением рецидивов одном и том же месте. Рецидивы возникают обычно через 0,5–8 ч после повторного приема препарата. Предполагается генетическая предрасположенность.

Сыпь обычно представлена одним, реже несколькими четко отграниченными от окружающей кожи эритематозными пятнами. Для них характерен темно-красный, с синюшным оттенком цвет, так называемая «сульфаниламидная эритема». Размер очага может составлять от нескольких миллиметров до 10–20 см., его появление иногда сопровождается чувством жжения или зудом. В течение нескольких часов пятно может превратиться в папулу или бляшку. Дальнейшее прогрессирование может привести к образованию пузыря, а затем эрозии. Впоследствии на этом месте остается очаг гиперпигментации, более выраженной с каждым последующим рецидивом. Разрешение очагов происходит через несколько недель после отмены препарата.

Развитие фиксированной токсикодермии может зависеть от антителозависимого клеточно-опосредованного повреждения кератиноцитов.

Наиболее частой локализацией очагов является слизистая оболочка половых органов, особенно головка полового члена. Поражаются также кожа (чаще на лице, гладкой коже конечностей и туловища), слизистые оболочки полости рта, конъюнктива. Рецидивы могут сопровождаться появлением очагов на новых местах, существует термин распространенная (генерализованная) фиксированная токсидермия.

Мы наблюдали больного бронхиальной астмой, у которого буллезная фиксированная эритема имелась на коже груди в виде очага диаметром до 8 см. Возникнув впервые на

фоне лечения антибиотиками, она постоянно рецидивировала при обострении астмы и регрессировала в период ремиссии, оставляя пигментированное пятно.

Первым терапевтическим мероприятием при этой токсидермии является отмена вызвавшего ее препарата. На эритематозные очаги без эрозий можно назначить кортикостероидные мази, на эрозии – местные антисептики, эпителизирующие средства.

Крапивница и отек Квинке. Крапивница часто сопровождается отеком Квинке, но может быть изолированной. Как форма АМТ она развивается через 1–2 нед после первичного введения препарата, при его повторном введении через 12–36 ч. Псевдоаллергические формы крапивницы проявляются в первые часы после приема препарата.

Считается, что крапивница может развиваться не только по IgE-зависимому (I), но и по иммунокомплексному (III) типу гиперчувствительности с выделением анафилатоксинов компонентов комплемента C4a и C5a. Псевдоаллергическая крапивница вызывается ограниченным числом препаратов и зависит от различных механизмов, активирующих медиаторы воспаления (табл. 5).

Аллергическая крапивница вызывается очень большим числом препаратов, чаще всего бета-лактамными антибиотиками и рентгеноконтрастными веществами, является более опасной для пациента, поскольку при ней может одновременно развиваться отек языка и мягких тканей полости рта, бронхоспазм, гипотензия, анафилактический шок.

Таблица 5. Препараты, вызывающие псевдоаллергическую крапивницу

Фармакологическая группа	Препараты	Механизм действия
НПВП	Аспирин	Подавление циклооксигеназы и простагландинов, усиление синтеза лейкотриенов
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)	Каптоприл Эналаприл и другие	Нарушение метаболизма кининов
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин Верапамил	Вазодилатация, изменение метаболизма
Другие	Опиатные анальгетики Симпатомиметики Миорелаксанты Ципрофлоксацин	Высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления тучными клетками

Экзантемы. Экзантематозная АМТ – группа сыпей, представленных пятнами и папулами и напоминающих вирусные инфекции. Экзантематозную АМТ нередко классифицируют по тем инфекциям, клинические проявления которых она напоминает. Так, выделяют кореподобные (пятна 0,5–1 см в диаметре), скарлатиниформные (точечные пятна, группирующиеся с тенденцией к слиянию и разрешающиеся шелушением) и напоминающие краснуху (отдельные лентикулярные пятна и папулы) сыпи. Эти сыпи могут распространяться по типу респираторных вирусных инфекций (например, появляться сначала на лице, затем на туловище и конечностях). Вирусные инфекции можно отличить от АМТ по наличию продромального периода, лимфаденопатии и наличию конъюнктивита. Дифференциальная диагностика проводится также с вторичным сифилисом, розовым лишаем. Сыпи могут сопровождаться выраженным зудом. Прогрессирование экзантематозной АМТ может привести к эритродермии и обильной десквамации.

Другими разновидностями экзантематозной АМТ являются сыпи, представленные бляшками или сгруппированными в дуги или кольца папулами.

Лихеноидные сыпи. Наиболее часто встречается сыпь, напоминающая красный плоский лишай. Сходство проявляется в основном во внешнем виде отдельных элементов и часто сопровождающем сыпь зуде. При лихеноидной АМТ сыпь располагается симмет-

рично не только на сгибательной поверхности предплечий, но и в самых разных областях, нередко носит распространенный характер, на слизистой полости рта встречается редко. Очаги сыпи могут сливаться, иногда они напоминают экзему или псориаз, с выраженным шелушением. Долго существующие сливные очаги обычно имеют более темный красно-коричневый цвет. После разрешения очагов наблюдается гиперпигментация.

Обычно сыпь разрешается через несколько недель после отмены препарата. При выраженном зуде, долго сохраняющейся и обильной сыпи приходится назначать системные кортикостероиды, иногда – ПУВА терапию.

Пустулезные сыпи. Под пустулезными формами АМТ обычно подразумевают распространенные или ограниченные сыпи, представленные пустулами на фоне эритемы. Эти сыпи являются разновидностью васкулита. Пустулы также наблюдаются при медикаментозной угревой сыпи.

Распространенная сыпь, или острый генерализованный пустулезный дерматит, который необходимо дифференцировать с распространенным пустулезным псориазом фон Цумбуша и острой энтеровирусной инфекцией. Эта форма АМТ развивается быстро, в первые дни после первичного введения препарата, сопровождается лихорадкой. Сыпь появляется на лице и сгибательной поверхности конечностей, затем захватывает туловище. Через несколько дней после отмены препарата пустулы подсыхают, разрешаются поверхностным шелушением.

Ограниченные формы пустулезных АМТ обычно развиваются при длительном применении препарата, локализуются на нижних конечностях, разрешаются, оставляя плотные чешуйки и корки.

Бромодерма и йододерма, галогенодерма обычно развиваются в первые 2 недели приема галогеносодержащих препаратов, йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Остро возникают крупные, сгруппированные гнойные угревидные элементы, которые имеют склонность к слиянию в бляшки с крупнофестончатыми краями. Бляшки и опухолевидные инфильтраты покрыты кровянисто-гнойными корками, при снятии которых обнаруживаются очаги изъязвления с папилломатозными разрастаниями. Очаги поражения болезненны, легко кровоточат, бывают множественными, из многих мест обильно выделяется гной. Новые очаги могут возникать в течение длительного времени после отмены препарата.

Кроме опухолевидных изъязвляющихся очагов, при йодо- и бромодерме иногда появляются угревидные, пузырные и геморрагические высыпания, в том числе на слизистой рта и на половых органах.

Реакции типа феномена Артюса-Сахарова. При введении больным в одно и то же место (обычно в ягодичную область) ряда медикаментов (пенициллин, стрептомицин, инсулин, витамин B_{12} и др.) возникают местные аллергические осложнения типа феномена Артюса-Сахарова.

Начальные симптомы осложнения (зуд и гиперемия кожи вокруг места введения препарата, уплотнение в ягодичных областях и выраженная болезненность инъекций) появляются через 2-3 или даже 7-12 дней после начала терапии препаратом. Если своевременно не прекратить лечение, то инфильтраты увеличиваются в размерах, становятся резко болезненными. Отмечается гиперемия кожных покровов с последующим развитием местного некроза. Повышается температура тела до субфебрильных цифр. В мягких тканях формируется гранулема, склонная к абсцедированию и образованию свищей.

Гиперемия кожи вокруг места инъекций может быть единственным симптомом феномена Артюса-Сахарова и служит первым сигналом к отмене препарата.

Аллергические заболевания слизистых оболочек

Аллергический ринит чаще наблюдается у работников аптек, фармацевтической промышленности, медсестер. Он может быть острым, хроническим, рецидивирующим, часто осложняется полипозом носа, синуситом.

Бронхиальная астма (БА) у медицинских работников, фармацевтов и рабочих, постоянно контактирующих с препаратами, возникает в двух формах: атопическая и псевдоаллергическая и в нескольких вариантах.

Атопическая БА возникает при ингаляциях или пероральном приеме препаратов. Нередко это вариант профессиональной БА у медработников.

Аспириновая триада, или простагландиновая БА, характеризуется наличием *приступов удушья,* непереносимостью *ацетилсалициловой кислоты* и НПВП и *полипозом слизистой носа и синусов.* Этиологическими факторами, помимо аспирина, являются НПВП, ряд салицилатов, в том числе в пище, бензоатов (натрия и др.), а также другие химические вещества (тартразин). Эти вещества вызывают у чувствительных больных нарушения в обмене медиаторов аллергии (Новиков Д.К. и др., 1998).

Лекарства и пищевые продукты, подлежащие исключению, которые могут вызывать приступ удушья при астматической триаде:

- аспирин, амидопирин, пиранал, анальгин, андипал, тампалгин, цитрамон, асфен, амазол, индометацин, пресоцил, антипирин, анапирин, спазмовералгин, реопирин (трибузол), пенталгин, новоцефалгин, кофальгин, баралгин, аскофен, пиркофен, пираминал, ибупрофен, вольтарен, ортофен (диклофенак натрия), седалгин, федолгин, каталгикс, алькаэльтцер, мефенамовая кислота и ее производные, веродон, кверсалин, новомигрофен, бензоат натрия с ипекакуаной;
- другие препараты, производные аспирина и НПВП или входящие в состав сложных лекарственных форм;
- таблетки и драже, покрытые желтой оболочкой (бегоид, но-шпа, тавегил): желтый краситель (тартразин) способен вызывать приступ удушья; продукты, содержащие тартразин: пирожное, торты с желтым кремом, масло, печенье, сосиски, ветчина, колбасы, все консервы (в том числе и фруктовые), лимонад, мармелад, конфеты, макаронные изделия желтого цвета;
- аспирин и бензоат натрия, используемые для консервации (огурцы и др.);
- некоторые продукты растительного происхождения: яблоки, абрикосы, грейпфруты, виноград, лимоны, персики, дыни, апельсины, сливы, чернослив, черная смородина, вишня, перец, помидоры, молодой картофель, ежевика, крыжовник, малина, земляника, огурцы, миндаль, изюм, напитки из моркови, свеклы, редьки - способны вызывать приступ удушья.

Для снятия приступа удушья нельзя использовать: антастман, алупент, солутан, теофедрин. Салициламид, дексопроксифен, бензидамин, хлороквин, парацетамол и фенацетин, не ингибирующие простатандины, могут применяться при АТ, но после предварительных подъязычных проб.

Аллергические заболевания легких лекарственного генеза проявляются как экзогенный аллергический альвеолит или эозинофильный инфильтрат. Их вызывают пенициллин, ПАСК, стрептомицин, сульфаниламиды, нитрофурантоин, инсулин, изониазид, аминогликозиды и другие препарты. Характерно появление мигрирующих инфильтратов в легких в сочетании с эозинофилией крови и мокроты. Клиническое начало заболевания острое, повышается температура (иногда до 40^0), отмечается озноб, боли в суставах, головная боль, кашель с мокротой, богатой эозинофилами, одышка. Рентгенологически находят мигрирующие инфильтраты в легких, локализующиеся в нижних и верхних долях.

Клинические проявления лекарственной аллергии во рту и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) могут быть в виде стоматита, гингивита, глоссита, хейлита, гастрита, энтероколита.

Поражения внутренних органов встречаются даже при локализованных кожных формах ЛА (сыпи, крапивницы и др.).

Заподозрить аллергическую реакцию, локализованную в органе, можно на основании следующих признаков:

- в анамнезе есть указания на аллергические реакции, в том числе на лекарства
- обострение заболевания внезапны, нередко на фоне улучшения, связаны с приемом препарата
- наличие эозинофилии крови, мокроты, экссудатов
- в биопсиях имеется эозинофильная инфильтрация
- отсутствие данных об иной природе заболевания (инфекции и пр.)
- эффективность антигистаминных и антимедиаторных средств на фоне отмены препарата

Доказательством служат положительные лабораторные и, по возможности, кожные тесты с предполагаемым препаратом-аллергеном.

Острый панкреатит может возникать при лечении кортикостероидами, АКТГ, салуретиками, антикоагулянтами, тетрациклинами, цитостатиками и т. д. Аллергические механизмы нередко сочетаются с токсическими.

Поражения печени при ЛА делят на гепатоцеллюлярные (изменения гепатоцитов), холестатические (отрицательное действие препаратов на секрецию желчи), сосудистые (поражение сосудов печени), смешанные типы. Изменения по типу *паренхиматозного гепатита* индуцируют противотуберкулезные средства, транквилизаторы, антидепрессивные, противосудорожные средства, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты. Повреждения изониазидом обусловлены накоплением токсического метаболита – ацетилгидразина. Клинически картина напоминает вирусный гепатит. Механизмы гепатитов имеют сочетанный характер: токсический, аллергический, апоптозный, метаболический. При применении фторотана и галотана (жидкость для ингаляционного наркоза, стабилизированная тимолом) выявляются антитела к индуцированным им печеночным неоантигенам. Гепатиты, индуцированные некоторыми препаратами, иногда клинически не отличаются от хронического активного гепатита.

Поражения почек включают: аллергический гломерулонефрит (АГ), нефротический синдром, нефротические реакции, острый интерстициальный нефрит. *Гломерулонефриты* индуцируются антибиотиками, солями золота, сульфаниламидами, новокаином, вакцинами. Патогенез обусловлен отложением депозитов иммунных комплексов в стенке сосудов почек. Некоторые медикаменты обусловливают нарушение антигенной структуры базальной мембраны нефрона, способствуя индукции аутоантител и аутоиммунному поражению почек по типу нефротического синдрома и синдрома Гудпасчера.

Аллергические реакции в сердечно-сосудистой системе могут проявляться в виде тахикардии, экстрасистолии, блокад, ишемии миокарда вплоть до развития инфаркта миокарда, миокардита, васкулита. Антибиотики вызывают аллергические поражения с клиникой стенокардии, а сыворотки, сульфаниламидные препараты - инфаркт миокарда.

Лекарственные аллергические васкулиты встречаются при применении сульфаниламидов, пенициллина, тетрациклина, левомицетина, производных тиомочевины, противомалярийных средств, ацетилсалициловой кислоты, фенацетина, фенотиазина, йодидов. Элементы сыпи при аллергических медикаментозных васкулитах представлены пятнами (пурпура), папулами (пальпируемая пурпура), волдырями (уртикарный васкулит), реже геморрагическими пузырями (буллезная форма), язвами (некротизирующий васкулит).

Аллергический миокардит возникает на антибиотики, сульфаниламиды, пиразолоновые производные, витамины группы В, новокаин, ацетилсалициловую кислоту и др. Доказаны непосредственная фиксация IgE-антител на миокардиоцитах и раздражение клеток при контакте антител с аллергеном. Клинические симптомы лекарственного миокардита развиваются в течение нескольких дней с момента введения препарата. Возникают одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, тахикардия, экстрасистолия, может быть аритмия, понижение АД, расширение границ сердца. Тоны его приглушены, систолический шум на верхушке. Иногда ритм галопа. Выделяют три типа ЭКГ-изменений: ишемический, гипоксический, нарушение проводимости.

Гематологические синдромы являются наиболее частой формой побочного действия лекарств. Наблюдаются тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, эозинофилия.

При гемолитической анемии клеткой-мишенью является эритроцит. Гемолиз развивается вследствие иммунологической реакции, но может быть и в результате токсического эффекта лекарства. Клиническая картина характеризуется синдромом внутрисосудистого гемолиза: фебрильной температурой, рвотой, болями в животе, гепатомегалией, гематурией, гемоглобинурией. Характерна нормохромная анемия с ретикулоцитозом, гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина.

Наиболее часто этиологической причиной *тромбоцитопении* служат хинин, хинидин, гепарин, бактрим, соли золота, сульфаниламиды, фенилбутазон, рифампицин, ацетилсалициловая кислота, дигитоксин, гидрохлортиазиды, барбитураты, ПАСК и др. Одновременно определенную роль могут играть напитки, содержащие хинидин, фрукты и бобовые культуры. Основной признак заболевания - тромбоцитопеническая пурпура.

Агранулоцитоз вызывается амидопирином, сульфаниламидами, анальгином, бутадионом, фенацетином, изониазидом, барбамилом, диакарбом, стрептомицином, ПАСК. Клиническая картина может варьировать от относительно легких форм до тяжелых с развитием септикопиемической инфекции.

Эозинофилия - увеличение количества эозинофилов в крови, патологических секретах, костном мозге выявляется при поражениях миокарда - эозинофильных миокардитах, легких - эозинофильных пневмониях, кишечника - эозинофильных колитах. Эозинофилия без каких-либо признаков патологии возникает при использовании многих медикаментов. Обычно количество эозинофилов достигает 20 - 25%, иногда 40 - 50%. Соли золота – одна из частых причин эозинофилии при лечении ревматоидного артрита.

4. ДИАГНОСТИКА

В процессе диагностики необходимо:

- определить, является ли заболевание аллергическим;
- установить природу действующего аллергена и механизм развивающейся реакции. Поэтому на первом этапе по существу приходится решать дифференциально-диагностические задачи между лекарственной аллергией и аутоиммунными, инфекционными и паразитарными заболеваниями, в основе которых лежат тоже гиперергические реакции. На втором этапе (а иногда одновременно), когда установлен аллергический характер заболевания, выясняют его связь с определенным препаратом-аллергеном, вид и механизм аллергии. Параллельно проводится разграничение между аллергическими и псевдоаллергическими реакциями.
-

Таблица 6. Связь клиники и диагностики лекарственной аллергии и псевдоаллергии с типами аллергических реакций

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Диагностические тесты in vitro и in vivo
Немедленные			
Анафилактические	Антитела IgE, IgG4	Шок, крапивница и др.	Определение IgE, IgG4 антител в сыворотке крови и фиксированных базофилами Кожные, подъязычные тесты
Цитотоксические	Антитела IgG, IgM	Гематологические и др.	Определение IgG, IgM ауто- и гаптенспецифических антител в сыворотке крови
Иммунокомплексные	Антитела IgG, IgM, иммунные комплексы	Сывороточная болезнь, васкулиты	Определение IgM и IgG антител, выявление иммунных комплексов Кожные тесты
Гранулоцитопосредованные	Антитела IgG, связанные с гранулоцитами	Любая клиника	Реакции выброса медиаторов, ионов калия и ферментов из гранулоцитов Кожные и другие тесты
Антирецепторные реакции	Антитела IgG и IgM	Стимуляция IgG или угнетение клеток	Антитела против рецепторов клеток
Замедленные реакции	Иммунные Т-лимфоциты	Контактный дерматит, повреждения органов	Выявление иммунных Т-лимфоцитов Кожные тесты через 24-48 часов
Смешанные	Антитела IgE, IgG и Т-лимфоциты	Различные комбинированные, фотосенсибилизация	Определение антител и иммунных Т-клеток Кожные и другие тесты
Псевдоаллергия	Неспецифические	Любые	Оценка чувствительности лейкоцитов к агентам, индукторам активации комплемента

Основные диагностические критерии ЛА:

1. Наличие характерных анамнеза и клинических проявлений
2. Пароксизмальное, приступообразное течение и быстро наступающая ремиссия при элиминации лекарств; наоборот, резкое обострение в случае повторного их применения
3. Эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений
4. Наследственная предрасположенность к аллергии
5. Характерные повреждения ткани при местном аллергическом процессе
6. Выявление аллергенспецифических Т-лимфоцитов (особенно при ПЧЗТ)
7. Положительные кожные аллергические пробы со специфическим аллергеном
8. Наличие специфических IgE-антител в значительном количестве в сыворотке крови и секретах, IgG антител. Обнаружение пассивно сенсибилизированных тучных клеток, базофилов и других лейкоцитов (нейтрофилов)
9. Эффективность неспецифической антиаллергической терапии и десенсибилизации лекарством

Диагностическими критериями **служат следующие признаки: 1) установление связи клинических проявлений с приемом лекарства; 2) смягчение или исчезновение симптомов после отмены и обострения; 3) отягощенный по аллергии личный и семейный анамнез; 4) хорошая переносимость препарата в прошлом; 5) исключение других видов побочного действия (токсического, фармакологического и пр.); 6) наличие латентного периода сенсибилизации – не менее 7 дней; 7) сходство клиниче-**

ских симптомов с проявлениями аллергии, но не с другим эффектом; 8) положительные аллергологические и иммунологические тесты.

4.1. Аллергологический анамнез

Основная задача сбора аллергоанамнеза – выяснить связь заболевания с действием аллергена и наследственной предрасположенностью.

Жалобы больного при аллергии могут быть весьма разнообразными и зависят от локализации поражений (кожа, верхние дыхательные пути, кишечник, внутренние органы).

При сборе лекарственного аллергоанамнеза обращают особое внимание на переносимость лекарств и возможные источники сенсибилизации к ним с учетом того, что могут быть скрытые контакты. Поэтому дополнительно к обычному аллергоанамнезу необходимо выяснить следующее:

1. Лечился ли больной ранее какими-либо препаратами, были ли на них реакции и как они проявлялись: применялись лекарства (перорально, подкожно, внутривенно); были ли многократные курсы; возникали ли реакции на мази и капли; вводились ли вакцины и сыворотки, были ли на них отрицательные реакции; в чем они выражались; нет ли связи между непереносимостью разных лекарств, вакцины и яиц и т. д.; имеются (имелись) грибковые заболевания и нет ли связи с непереносимостью антибиотиков.

2. Нет ли профессионального контакта с медикаментами и с какими; не возникали ли на них аллергические реакции; обостряются ли они на работе и уменьшаются вне ее; усиливаются ли симптомы других заболеваний.

3. Нет ли связи с другими видами аллергии; наличие пищевой аллергии; переносимость пищевых добавок (тартразина), напитков и др.; нет ли химической, бытовой или профессиональной аллергии; нет ли поллиноза, астмы и других аллергических заболеваний.

Кроме того, выясняют следующее:

1. Наследственную предрасположенность: наличие аллергических заболеваний (БА, крапивницы, поллинозов, дерматитов и др.) у кровных родственников (отца, матери, их родственников, братьев, сестер, детей и внуков).
2. Перенесенные больным ранее аллергические заболевания (шок, сыпь и иные реакции на пищу, лекарства, сыворотки, вакцины, укусы насекомых и другие, какие и когда).
3. Влияние окружающей среды: а) климата, погоды и физических факторов (охлаждение, перегревание, облучение и т. д.); б) сезонности (лето, зима, осень, весна – точное время); в) места приступа болезни: дома, на работе, на улице, в лесу, поле; г) время ее приступа: днем, ночью, утром; д) какие факторы ухудшают, а какие улучшают течение болезни
4. Влияние бытовых факторов: а) жилища (наличие сырости в деревянном, каменном доме; эффект контакта с животными, птицами, кормом для рыб и др.; коврами, одеждой, постелью, подушками перьевыми, мягкой мебелью, книгами, газетами); б) косметических, стиральных веществ и средств от насекомых.
5. Связь обострений: а) с другими заболеваниями – простудными (ангинами, ринитами, бронхитами, пневмониями, заболеваниями ЖКТ, печени, почек, сердца и других органов, туберкулезом, сахарным диабетом и др.); б) с менструацией, беременностью, послеродовым периодом; в) с вредными привычками (курение, употребление алкоголя, кофе, наркотиков).
6. Влияние условий работы: наличие профессиональных вредностей (жидких, газообразных, пыли, смол и др.).
7. Связь заболевания с приемом определенной пищи (молока, яиц, рыбы, цитрусовых, напитков и др.) или лекарств (антибиотиков, витаминов, сывороток и др.) .

8. Улучшение или ухудшение течения заболевания от антиаллергических (антигистаминных, иммунотерапии и др.) и других веществ.
9. Возможность улучшения при элиминации аллергенов: во время отпуска, командировки, в гостях, дома, на работе и т. д.

Выводы:

1) анамнез отягощен и есть связь заболевания с аллергенами, необходимо аллергообследование;

2) то же, но связь не выявляется (необходимо аллергическое обследование);

3) анамнез не отягощен и нет влияния аллергенов (в обследовании аллергологом не нуждается).

Итоговый вывод: если в анамнезе имеются четкие указания (или записи в истории болезни) на аллергию к препарату, то его и лекарства, имеющие перекрестно реагирующие общие детерминанты, больному вводить нельзя и ставить провокационные тесты (кожные и др.) с этим препаратом не рекомендуется.

Рекомендуется лабораторное обследование. Оно крайне необходимо, если анамнез неясен (больной не помнит, на какой препарат был шок) или его невозможно собрать (бессознательное состояние).

В острый период аллергического заболевания специфические тесты нередко бывают отрицательными, а тестирование аллергенов на больных может усилить обострение. Поэтому такое обследование проводят обычно в период ремиссии. Альтернативой к тестам на больном служит лабораторное обследование.

Аллергологическое обследование включает два вида методов: *1) лабораторные методы, которые должны предшествовать тестам на больном; 2) провокационные тесты на больном.*

При оценке обследования больного всегда следует помнить, что **при положительном лабораторном и/или провокационном тесте у больного возможна реакция на испытуемый препарат и необходима его замена.** В случае отрицательных тестов (особенно, если ставится один) **возможность реакции не исключается.**

4.2. Лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии

Аллергенспецифические лабораторные методы являются основными для диагностики многих видов аллергии, в том числе лекарственной.

Общие показания для применения лабораторных методов выявления ЛА:

- *больные с непереносимостью лекарств*
- *больные с отягощенным аллергоанамнезом*
- *больные с профессиональной аллергией (для постановки диагноза и трудоустройства)*
- *неясные случаи для диагностики, подозрения на висцеральные формы ЛА*
- *необходимость исключения ПАР при введении лекарств и медикаментов больным с предрасположенностью к ПАР*
- *желание больных и/или врача (перед введением лекарства, операцией и др.).*

Обязательные показания для предварительного лабораторного обследования больных на переносимость лекарств:

- шок, тяжелые токсидермии в анамнезе на неизвестный препарат и необходимость лекарственной терапии
- для обследования детей раннего возраста и взрослых с непереносимостью лекарств, когда кожные пробы недемонстративны или отрицательны на гистамин
- при обширных поражениях кожи (тяжелые токсидермии) и необходимости подбора переносимых препаратов (антибиотики и др.)
- на фоне приема антимедиаторных средств, при необходимости введения потенциально опасных лекарств и медикаментов.

Специфические методы аллергодиагностики направлены на:

- выявление свободных антител в сыворотке крови и секретах;
- обнаружение антител, связанных с лейкоцитами (базофилами, нейтрофилами, тромбоцитами и др.);
- определение Т- и В-лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену.

Определение антител в крови

Непрямой тест дегрануляции базофилов (Шелли) и тучных клеток (Шварца) – распространенные методы выявления реагинов класса IgE. Принцип реакции заключается в том, что базофилы и тучные клетки способны связывать Fc_{ε}-фрагменты IgE-антител сыворотки крови больного своими Fc-рецепторами. Таким пассивным путем они сенсибилизируются к аллергенам, добавление которых вызывает дегрануляцию. Клетками-мишенями реакции служат лейкоциты крови кролика (псевдобазофилы), тучные клетки крыс или лейкоциты доноров.

Непрямой метод выброса ионов калия из лейкоцитов используется для выявления антител в сыворотке крови. Лейкоциты здорового человека обрабатывают сывороткой больного с аллергией, и если в ней были антитела, то они связывались с лейкоцитами (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1974, 1996). Добавленный аллерген связывался с антителами и вызывал выброс калия из лейкоцитов.

Тесты связывания антител высокочувствительны. В них используются антитела или аллергены, меченные изотопом, флуоресцином или ферментом. Среди таких методов наиболее распространены радиоаллерго-сорбентный тест (РАСТ) и иммуноферментный анализ (ИФА).

Иммуноферментный анализ включает использование антител, меченных ферментом, а не изотопом. Сущность ИФА состоит в том, что при добавлении исследуемой сыворотки, содержащей IgE антитела к аллергену, связанному с полистироловой поверхностью микропланшет, образуется комплекс аллерген – антитело IgE. Количество связавшегося IgE, т. е. антител, определяют с помощью меченных ферментом антител против IgE. Для этого в отмытые от сыворотки лунки вносят анти-IgE-антитела, меченные пероксидазой хрена (или другим ферментом). В результате этого антитела против IgE специфически связываются с IgE, находящимся в комплексе аллерген – антитело IgE. В дальнейшем добавляют реагенты и выявляют активность пероксидазы по цветной реакции.

Метод ИФА (ELISA) чувствителен и воспроизводим для выявления антител различных классов при лекарственной аллергии. Он коррелировал в 26,9% с внутрикожным тестом на пенициллоилполилизин, а РАСТ в 15% при аллергии к пенициллину, причем в РАСТ антитела IgE не выявлены в тех случаях, в которых их находили методом ELISA. При испытании 350 сывороток больных с пенициллиновой гиперчувствительностью в 105 выявлены в ELISA антитела класса IgG и/или IgM класса, в РПГА только в 49 из этих 105 сывороток.

Метод ИФА, как и РАСТ, выявляет только «избыток» IgE свободных антител в сыворотке крови, но не определяет антитела, связавшиеся с базофилами и другими лейкоцитами. Поэтому **отрицательный тест не гарантирует отсутствие у больного «вооруженных» IgE базофилов** и развитие аллергической реакции. Положительный тест на специфические IgE указывает на наличие аллергии.

Определение антител, связанных с лейкоцитами и тробоцитами.

На поверхности всех лейкоцитов имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов–антител различных классов, в том числе обладающие специфичностью антител. Поэтому, с одной стороны, лейкоциты с помощью этих антител могут специфично взаимодействовать с антигенами-аллергенами, с другой – концентрация антител в крови снижается и нередко из-за этого они не выявляются в сыворотке крови.

Базофилы имеют Fcε- рецепторы, связывающие IgE, а нейтрофилы – Fcγ, фиксирующие gG и могут иметь Fcε. На выявлении этих классов антител основано несколько видов реакций.

Реакция аллергенспецифического повреждения гранулоцитов (РПГ) (Новиков Д. К., Новикова В. И., 1979; 1996). Гранулоциты больных с аллергией связывают антитела (класса IgG) и при добавлении соответствующего аллергена повреждаются, вплоть до полного лизиса. В опытной пробе количество их может уменьшаться (лейколизис). Однако лизис наступает не всегда. Повреждение клеток лучше оценивать по окраске 0,1% раствором трипанового синего, не окрашивающего живые клетки. Апробация РПГ при лекарственной аллергии позволила установить, что положительные результаты при аллергии наблюдаются у 75% больных, а у лечившихся, но без клинических симптомов аллергии у 13-20% случаев.

Определение показателя повреждения нейтрофилов мало чувствительно и основано на субъективной оценке результатов изменения морфоструктур лейкоцитов.

Тест угнетения аллергеном люминол-зависимой хемолюминесценции сенсибилизированных лейкоцитов по существу основан на их повреждении (РПГ).

Реакция выброса ионов калия из сенсибилизированных лейкоцитов под влиянием аллергена (Новиков Д. К., Новикова В. И., 1979, 1996; Новиков Д. К., 1987) по механизму близка к тесту либерации гистамина и лейкотриенов, однако проще их в исполнении. Под влиянием аллергенов из сенсибилизированных лейкоцитов выбрасываются ионы калия. Это происходит в результате взаимодействия аллергена и антител класса IgE, связанных базофилами и IgG-нейтрофилами. По приросту ионов калия измеряемой путем пламенной фотометрии в надосадочной жидкости суспензии лейкоцитов, инкубированных с аллергенами, можно судить о сенсибилизации лейкоцитов.

Результаты комбинации прямой и непрямой реакции выброса ионов калия совпадали с точно установленным диагнозом в 87% случаев. Случаи расхождения были при поливалентной аллергии и в острый период аллергии.

Антитела, связанные тромбоцитами, выявляют в тесте агрегации тромбоцитов или выброса ионов калия (см. выше) под влиянием соответствующего препарата. Оценку результатов лучше проводить с помощью агрегометра.

Диагностика аллергии замедленного типа и сенсибилизации лимфоцитов

В настоящее время накапливается все больше данных о роли Т-клеточного распознавания в запуске ЛА. Выделены Т-клеточные клоны, сенсибилизированные к определенным эпитопам таких небольших молекул как лидокаин (Sanni M.P. et al., 1999) и β-лактамы (Torres M.J. et al., 1998), которые могут запускать аллергические реакции замедленного типа (Тх1) и/или синтез антител (Тх2). Мы полагаем, что Т-клеточная сенсибилизация к аллергии присутствует при любом типе аллергической реакции. В случае сенсибилизации Т-лимфоцитов к аллергену происходит активация их пролиферации и дифференцировки и усиление синтеза и секреции ими ряда цитокинов. В-лимфоциты, несущие мембранные BCR (мономеры Ig) к аллергену, видимо тоже участвуют в этих реакциях, выделяя под влиянием такого аллергена цитокины. С помощью таких тестов возможно выявить сенсибилизацию организма к целому ряду аллергенов (белкам, полисахаридам, пептидам), а также к простым веществам, например, к солям ряда металлов.

Сенсибилизацию Т-клеток выявляют: 1) по выделению ими цитокинов (медиаторов ПЧЗТ) в реакциях подавления (ингибиции) миграции лейкоцитов, угнетения прилипаемости лейкоцитов; 2) по изменению Т-активного розеткообразования; 3) по усилению пролиферации Т-клеток под влиянием аллергенов – реакция бласт-трансформации с морфологическим учетом бластов или по увеличению включения медленного ^{3}Н-тимидина в их ДНК и в других тестах, или по усилению экспрессии молекул активации – CD25 и других (Новиков Д. К., Новикова В. И., 1979, 1996).

Новые возможности в плане оценки стимуляции лимфоцитов причинными аллергенами дает *тест усиления экспрессии на них ИЛ-2 рецепторов* (Новиков Д. К., Новикова В.И., 1996, 2001). После добавления аллергена, в том числе лекарственного препарата, в случае сенсибилизации к нему лимфоцитов на них стимулируются рецепторы к ИЛ-2 уже через 6-18 часов. Увеличение экспрессии этих рецепторов мы оценивали с помощью моноклональных антител к CD25-антигену.

Комплекс лабораторных методов, обеспечивающих надежную диагностику аллергии

Анамнез и кожные пробы не всегда дают достоверную информацию о наличии ЛА и их нельзя использовать при выраженных поражениях кожи, а также при анафилактическом шоке, или возможности его развития в связи с неясным анамназом. У детей раннего возраста, иногда у пожилых людей при ЛА кожные пробы отрицательны. Поэтому лабораторные методы выявления аллергии по безопасности и возможности использования в любой период заболевания остаются предпочтительными.

Однако, как показывает опыт, применение даже самых чувствительных тестов (РАСТ, ИФА) не позволяет в ряде случаев достоверно оценить переносимость лекарств. Как уже указывалось, антитела IgE, IgG могут связываться с аллергеном, с лейкоцитами и другими клетками, имеющими рецепторы к их F_C-фрагменту. Кроме этого, может развиваться реакция ПЧЗТ, когда антитела не выявляются.

В связи с изложенным, необходимо применение комплекса лабораторных методов для достоверной диагностики лекарственной аллергии. Для этого мы разработали протоколы минимального и максимального комплекса лабораторных методов.

Протокол минимального комплекса методов включает:

1. Определение в сыворотке крови IgE и IgG-антител к препарату методом ИФА и в непрямом тесте выброса ионов калия.
2. Определение суммарных антител, связанных с лейкоцитами больного в прямых реакциях выброса ионов калия, ферментов (миелопероксидаза, триптаза) и дегрануляции базофилов.

Выбор этих методов для минимального комплекса объясняется тем, что от IgE и IgG антител зависят реакции анафилактического типа.

Прямой тест выброса ионов калия из лейкоцитов под влиянием препарата (см. выше) дополнял ИФА в 14% случаев, хотя, в свою очередь, был отрицателен в 12% случаев при положительном ИФА-IgE. Параллельное применение двух тестов обеспечивало диагностику реакций анафилактического типа в 90% случаев.

Однако данный комплекс методов не гарантирует диагностику всех реакций промежуточного и замедленного типа.

Протокол полного комплекса методов, обеспечивающего диагностику всех видов гиперчувствительности, включает:

1. Выявление реакций анафилактического, IgE-зависимого типа:
   - определение в сыворотке крови IgE-антител к препарату методом ИФА и/или в непрямом тесте выброса ионов калия;
   - определение IgE-антител, связанных с базофилами (прямой тест дегрануляции базофилов, прямые тесты выброса ионов калия и/или миелопероксидазы)
2. Регистрация иммунокомплексных реакций:
   - IgM и IgG антитела в сыворотке крови (ИФА), непрямые тесты выброса ионов калия, ферментов, микопреципитации;
3. Реакции цитотоксического и промежуточного (отсроченного) типа:
   - определение IgG-антител, связанных с гранулоцитами (в реакциях повреждения гранулоцитов, выброса ионов калия)

- выявление IgG тромбоцит-зависимых реакций (тесты агрегации и дегрануляции тромбоцитов под влиянием препаратов)

4. Диагностика Т-клеточных и замедленных реакций:
   - тест стимуляции препаратом экспрессии CD25 и других молекул активации;
   - реакция подавления миграции или адгезии лейкоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов;
5. Диагностика псевдоаллергических реакций: тесты повышенной неспецифической чувствительности лейкоцитов (выброс ионов калия) к агентам-индукторам и альтернативного пути активации комплемента;

При любом положительном тесте на препарат, его не следует назначать больному, а в случае крайней необходимости его применения требуется дополнительное обследование с использованием кожных проб и введение пробных доз.

4.3. Провокационные тесты на больном

С целью **профилактики** осложнений, чтобы выявить сенсибилизацию к лекарству, в случае необходимости введения его больному, используют различные провокационные тесты: кожные, подъязычные, пероральные, интраназальные, ингаляционные и др. Однако следует учитывать возможность осложнений и шоковых реакций даже на микрограммы препарата.

Показания: наличие аллергических реакций в анамнезе на лекарства, медикаменты, химические препараты, необходимость введения лекарств любым путем.

Условие: предварительное лабораторное обследование для выявления аллергии.

Все провокационные тесты должны выполняться *по строгим правилам и с учетом анамнеза:*

1. Пробы не ставят с лекарствами, на которые были анафилактические реакции. При необходимости уточнения и подтверждения непереносимости с препаратами ставят лабораторные тесты, которые должны предшествовать ПТ.
2. В процедурных кабинетах должен быть противошоковый набор.
3. Необходимо соблюдать последовательность постановки проб: от менее чувствительных, но и менее опасных (накожные, скарификационные, прик-тест) к более чувствительным, но и более опасным (внутрикожные).
4. Всегда обязательна параллельная постановка контрольных проб с растворителем препарата (физиологический раствор) или плацебо, с которыми сравнивают реакцию.
5. Концентрация испытуемого препарата должна быть оптимальной. При высокой сенсибилизации у больного (в анамнезе шок на неизвестный препарат) тестирование необходимо начинать с минимальных концентраций, в 100 - 1000 раз меньше терапевтической (или 1% от терапевтической дозы), и затем повторять пробы с 10-кратно увеличенными концентрациями до испытания терапевтической. Препарат можно вводить, если отрицательна внутрикожная проба на терапевтическую концентрацию.
6. Препарат не должен обладать раздражающим и токсическим действием на кожу, слизистые в испытуемой концентрации, не должен изменять pH растворителя в кислую или щелочную сторону.
7. Необходимо строго соблюдать технику выполнения проб.
8. Диагностические пробы, выполняемые с профилактической целью, ставят не ранее чем за 48 ч до предполагаемого лечебного применения препарата, так как чувствительность к препарату может изменяться.

Частота положительных тестов с течением времени снижается: через 3 мес. после перенесенной реакции тестирование положительно в 50 - 80%, через год – в 20, через 5 лет - в 11% случаев, а у леченных пенициллином без аллергических проявлений - в 3-7 %.

Кожные пробы

Положительные кожные пробы указывают на наличие сенсибилизации к аллергену. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсибилизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии клиники аллергии. Только при совпадении результатов кожных проб с анамнезом, клиникой и лабораторными данными этиологический диагноз становится несомненным.

Кожные пробы противопоказаны: 1) в острый период аллергического и любого другого средней тяжести или тяжелого заболевания, при легком течении заболевания вопрос решается индивидуально, с учетом возможных осложнений; 2) во время беременности, кормления ребенка и первых 2 – 3 дней менструального цикла; 3) при отсутствии убедительного анамнеза и предварительного обследования, свидетельствующих об аллергическом характере заболевания. Однако, при необходимости введения лекарства больному с отягощенным или неясным анамнезом необходимо поставить пробу после исключения аллергенности препарата в лабораторных тестах.

Накожные пробы (капельные, аппликационные, компрессные) выполняют путем нанесения препарата на обезжиренную кожу.

Скарификационную пробу ставят при средней степени сенсибилизации. Кожу внутренней поверхности предплечья обезжиривают 70° спиртом и после его высыхания на расстоянии 2,5 – 4 см наносят капли различных аллергенов с помощью разных шприцев, а также их растворитель и 0,01 % раствор гистамина. Через нанесенные капли стерильными скарификаторами или инъекционными иглами делают две параллельные поверхностные царапины длиной по 5 мм с промежутком между ними 3 мм так, чтобы не повредить сосуды кожи и не вызвать кровотечения.

Проба уколом (prick-тест) делается специальным скарификатором (1 мм) на глубину около 1 мм (чтобы не было кровотечения) через каплю аллергена (контроль – растворитель и 0,1 % раствор гистамина). Реакции оценивают через 20 мин (немедленные), 4 часа – отсроченные, 24-48 часов - замедленные по наличию гиперемии и папулы (от – до ++++).

Внутрикожные пробы показаны, когда поставленные накожные и скарификационная или проба уколом отрицательны. После обработки кожи 70° спиртом вводят внутрикожно 0,02 мл (не более 0,05 мл) испытуемый препарат на расстоянии 2 см. Все реакции оценивают через 20 мин (немедленные), 4 часа – отсроченные, 24-48 часов - замедленные по наличию гиперемии и папулы (от – до ++++).

Интерпретация результатов специфических кожных проб: положительные кожные пробы лишь подтверждают наличие сенсибилизации к аллергену и для окончательных выводов необходима корреляция их результатов с анамнезом, клиническими данными, провокационными тестами на шоковом органе и лабораторными исследованиями.

Кожные пробы могут быть ложноотрицательными (т. е. отсутствие реакции при наличии аллергии):

1. В случаях угнетения кожных реакций на фоне приема антигистаминных препаратов, кортикостероидов, β-адреномиметиков (адреналина, изадрина и др.); в связи с возрастными особенностями реактивности кожи (у детей до года жизни, иногда у пожилых людей).

2. При недостаточной чувствительности кожи, обусловленной ее гистофизиологическими особенностями, слабой фиксацией в ней реагинов, но высокой сенсибилизации (например, слизистых оболочек) тканей шоковых органов.

3. При низкой концентрации аллергена.

4. Если аллергеном является не исходное вещество, а продукты его метаболизма в организме, что нередко встречается при лекарственной аллергии (например, к пенициллину).

5. При десенсибилизации аллергеном из-за постоянного контакта с ним.

Ложноположительные пробы могут встречаться:

1. В случаях псевдоаллергических реакций на испытуемое вещество, когда оно выступает как либератор медиаторов.

2. Если вводимый препарат обладает раздражающими свойствами.

3. При постановке проб в острый период аллергической реакции, когда кожа повышенно реагирует на любой раздражитель.

4. При введении внутрикожно больших объемов (более 0,15 мл) растворов, вызывающих дегрануляцию тучных клеток от сдавливания ткани.

5. В случаях недостаточной чистоты препарата аллергена, наличия в нем примесей и других веществ, вызывающих аллергическую реакцию.

Провокационные тесты на слизистых оболочках

Оральные тесты основаны на том, что при контакте слизистой рта с аллергеном наблюдается ее аллергическое воспаление.

Полоскательный тест по А. Д. Адо (тест торможения миграции лейкоцитов in vivo) заключается в том, что при сенсибилизации к аллергену ополаскивание рта слабым раствором этого аллергена вызывает торможение естественной миграции нейтрофилов на поверхность слизистой оболочки рта.

Подъязычный тест используется для диагностики лекарственной аллергии, особенно в случаях, когда невозможно поставить кожные пробы. Под язык больной кладет 1/4 или 1/8 таблетки лекарственного препарата или 1/4- терапевтической дозы растворенного препарата, нанесенного на кусочек сахара. При положительной пробе через 5 – 25 мин могут возникнуть отек губ, языка, зуд кожи, жжение, саливация и другие симптомы аллергии. Необходимо удалить остатки аллергена, промыть полость рта водой, принять антигистаминные препараты или симпатомиметики.

5. ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Одна из причин высокой частоты аллергических реакций на лекарства - игнорирование мер профилактики.

Сбор аллергоанамнеза является первым этапом профилактики ЛА. Больной *без отягощенного аллергией анамнеза:* в прошлом не имел каких-либо аллергических заболеваний и хорошо переносил все лекарственные средства, пищевые продукты, контакты с бытовыми химическими веществами или никогда ранее не принимал лекарства. Такого больного предварительно можно не обследовать.

Больные *с отягощенным анамнезом*, наоборот, требуют обследования с целью диагностики скрытой предрасположенности или явной аллергии. По степени риска их можно разделить на три группы (рис. 1). Всех их следует первоначально обследовать лабораторно на предмет переносимости препаратов, необходимых для лечения.

Группа *с первой степенью риска* - люди, у которых нет непереносимости лекарственных веществ, но они страдают различными аллергическими заболеваниями. Для профилактики лекарственной аллергии и анафилактического шока *после лабораторного обследования* им проводят скарификационные тесты или сублингвальные пробы с необходимыми лекарствами накануне введения. Сублингвальные пробы используют при пероральном применении препарата.

Группу со *второй степенью риска* составляют больные, у которых в анамнезе имеется непереносимость (крапивница, сыпи) какого-либо известного препарата, или страдающие пищевой и химической аллергией. После лабораторного обследования кожные пробы ставят им в такой обязательной последовательности: первоначально наиболее безопасные капельные или аппликационные (компрессные), затем, в случае отрицательных результатов, более чувствительные: тест уколом, скарификационные или сублингвальные. После отрицательной скарификационной пробы необходимо провести также внутрикожную, а уже затем вводить терапевтическую дозу требуемого лекарства. В ясных, неопас-

ных случаях можно опустить этап накожных проб, но скарификационные или тест уколом обязательны.

Рис. 1. Алгоритм тактики обследования больных с отягощенным аллергоанамнезом

Кожные пробы можно заменять сублингвальными и пероральными (лейкопенический тест) в случае использования таблетизированных лекарств.

У лиц с *третьей степенью риска* в прошлом наблюдались тяжелые лекарственные аллергические реакции (шок, токсикодермии и др.). Они не переносят многие лекарства, сходные по химическому строению, а также препараты других химических групп. Контактные пробы на первом этапе обследования противопоказаны. Больных необходимо обследовать лабораторно. При отрицательных результатах комплекса лабораторных методов (см. выше) больным делают кожные пробы с необходимым лекарством в той же последовательности, что и больным второй группы риска. В случае отрицательных проб больным дают (вводят) пробные дозы препарата (0,01-0,1 терапевтической), если реакции нет - вводят терапевтическую дозу лекарственного препарата.

6. ЛЕЧЕНИЕ

По тяжести проявлений и возможным последствиям, даже в легкие случаи, лекарственных аллергических реакций и состояния потенциально представляют угрозу жизни больного. Это связано с возможностью быстрой генерализации процесса в условиях относительной недостаточности проводимой терапии, ее запаздыванием по отношению к прогрессирующей аллергической реакции. Склонность к прогрессированию, утяжелению процесса, возникновению осложнений - характерная черта аллергии вообще, но особенно – лекарственной.

С этих позиций терапия ЛА - это *комплекс неотложных мероприятий*, включающих различные средства в зависимости от тяжести процесса и наличия специфических и неспецифических осложнений и синдромов (рис. 2).

Как правило, при всех проявлениях лекарственной аллергии *необходимо отменить все ранее применявшиеся препараты*, так как и в случаях кажущейся очевидности причины - реакция на непосредственно введенный препарат - возможно, что она явилась следствием ранее принятого внутрь препарата или введенного даже несколько дней назад. Поэтому оставляют только препараты, необходимые по жизненным показаниям (инсулин - больному диабетом, антибиотик - при сепсисе и т. д.).

У больных с лекарственной аллергией нередко бывает пищевая аллергия. Поэтому им необходима основная гипоаллергенная диета, в которой ограничиваются углеводы и исключаются все продукты крайних вкусовых ощущений (соленое, кислое, горькое, сладкое), а также копчености, специи и др. При наличии пищевой аллергии назначается элиминационная диета. Показано обильное питье воды и чая, но не сложных окрашенных напитков (аллергия к красителям).

В ряде случаев требуется срочно решать вопрос о возможности использования тех или иных других препаратов. Такую оценку целесообразно проводить, начиная с лабораторных тестов (реакция повреждения гранулоцитов, выброса ионов калия, непрямой тест Шелли и т. д.), результат которых можно получить в течение 1 ч. После (!) взятия крови для лабораторных анализов и получения результатов необходимо (если это возможно) поставить пробы с нужным для лечения препаратом.

При *легких острых* проявлениях аллергии (например, локализованная крапивница, дерматит) достаточно бывает исключить препарат, назначить антигистаминные и другие антимедиаторные средства, чтобы исчезли симптомы (рис. 2). Антигистаминные I поколения (димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил и др.) следует вводить с учетом их переносимости в прошлом и предпочтительнее парентерально (например, внутримышечно), с тем, чтобы быстрее получить и оценить эффект. При их предыдущем применении лучше использовать антигистаминные препараты второго поколения: цетиризин, телфаст, лоратадин (кларитин и др.), кестин, эриус и др.

Если после этих мероприятий симптомы аллергии не исчезают, а даже имеют тенденцию к распространению, показано парентеральное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в средних дозах (60 мг преднизолона, 4 - 6 мг дексаметазона, дексазона), а при необходимости и в больших дозах (90 - 120 мг преднизолона, 8 мг дексаметазона внутримышечно или внутривенно капельно на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Нецелесообразно в таких случаях пытаться вводить другие антигистаминные препараты, эффект от которых сомнителен, а возможность генерализации процесса реальна. Следует помнить, что *единственным средством, позволяющим остановить аллергическую реакцию, на сегодняшний день являются ГКС. Поэтому применять их следует как можно раньше, чтобы предупредить генерализацию аллергии. Выжидательная тактика в этом случае недопустима.* Следствие ее - генерализованные формы аллергии, сопровождающиеся различными осложнениями (тяжелые токсидермии, синдромы Лайелла, Стивенса - Джонсона и др.), когда приходится длительно вводить супердозы ГКС. Поэтому при отсутствии противопоказаний короткий курс их в ранний период, обеспечивающий прекращение аллергической реакции, всегда предпочтительнее.

Уже *при средней тяжести* лекарственной аллергии ГКС приходится вводить повторно в течение суток, не реже чем через 4-6 ч, учитывая скорость выведения. Только при достижении стойкого эффекта их можно отменить и перейти на другие методы терапии. При отсутствии эффекта от первого и особенно повторного введения преднизолона, которое проявляется усилением сыпи, ее генерализацией, необходимо увеличить дозу или за-

менить его другим гормональным препаратом, например дексаметазоном. Такая замена позволяет нередко быстрее и эффективнее получить хорошие результаты.

Основой терапии тяжелых проявлений аллергии (синдром Лайелла и др.) являются высокие дозы ГКС (100 - 200 мг преднизолона, суточная доза до 2000 мг). Инъекции их не реже, чем через 4 - 6 ч. При неэффективности преднизолона используют другие ГКС в эквивалентных концентрациях. Обычно при этом наблюдаются сочетания аллергии и токсических поражений кожи, слизистых, внутренних органов (синдром Лайелла, злокачественная многоформная экссудативная эритема и др.). Поэтому больные должны находиться в палатах интенсивной терапии. Лечение дополнительно включает дезинтоксикацию (инфузионную терапию, плазмаферез, гемосорбцию), восстановление гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия, баланса электролитов.

Как правило, токсические поражения кожи и слизистых осложняются инфекциями, поэтому назначают антибиотики широкого спектра действия. Их выбор, особенно в случаях аллергии к ним - сложная и ответственными задача. Ориентируются на анамнез, учитывают химическое строение и возможность перекрестных реакций. Чтобы избежать их, проводят лабораторное обследование с сывороткой и лейкоцитами больного и, по возможности, провокационные кожные тесты.

В случае потери жидкости в связи с интенсивной экссудацией через поврежденную кожу и для дезинтоксикации необходимо вводить различные плазмозамещающие растворы (солевые, декстраны, альбумин, плазму, лактопротеин и др.).

Следует, однако, учитывать возможность развития на эти растворы, особенно декстраны и белковые гидролизаты, псевдоаллергических, а иногда и аллергических реакций. Поэтому предпочтительнее вводить растворы солей и глюкозу в физиологическом соотношении 1:2.

В этих же ситуациях целесообразно применять ингибиторы протеиназ, кининов и комплемента. Используют эпсилон-аминокапроновую кислоту (ингибируют плазминоген, комплемент), трасилол, контрикал (ингибируют калликреин и др.), по показаниям гемостаза - гепарин (антикоагулянт, ингибитор комплемента). Если кожные поражения у больного обширные, его лечат как ожогового, под каркасом, в стерильных условиях. Пораженные участки кожи и слизистых обрабатывают водными растворами метиленового синего, бриллиантового зеленого, аэрозолями антисептиков (фурациллина), маслом облепихи, шиповника и другими кератопластическими средствами. Слизистые обрабатывают раствором перекиси водорода, 10% буры в глицерине, каротолином и противоожоговыми эмульсиями (олазоль). При стоматитах - настоем ромашки, водным раствором анилиновых красителей и др.

В лечении лекарственной аллергии необходимы *ограничения на всю вспомогательную терапию*. Однако если имеется кожный зуд, применяют 30% раствор тиосульфата натрия внутривенно (курс 10 - 15 инъекций), унитиол, антигистаминные (перитол, супрастин, тавегил), пирроксан, спазмолитин, седативную терапию, транквилизаторы (элениум, мепробамат), протирание неповрежденной кожи уксуснокислым спиртом, ментолсодержащими жидкостями (меновазин), 5 - 10 % анестезином, обрабатывают мазями (бромментол), используют бальнеотерапию, аутосеротерапию. При отеке Квинке показаны антигистаминные, ГКС, мочегонные средства.

Наличие геморрагических сыпей служит основанием для назначения аскорбиновой кислоты, рутина, витамина К, дицинона и др. При сочетаниях с гематологическими синдромами используют тромбоцитарную (тромбоцитопении) или эритроцитарную (анемии) массу или лейкоконцентрат (агранулоцитозы).

Рис. 2. Протокол и алгоритм лечения острых проявлений лекарственной аллергии

Примечание: 1 – с учетом анамнеза и эффективности, если использовались ранее; дополнительное объяснение в тексте

Особенности лечения подострых и хронических форм лекарственной аллергии

Лечение *подострых и хронических форм* лекарственной аллергии имеет свои особенности. Обычно они встречаются как следствие профессионального заболевания у медработников, фармацевтов, рабочих медицинской промышленности. В этих случаях необходима элиминационная терапия, т. е. исключение контакта с причинно значимыми аллергенами – трудоустройство больных. Это предупреждает у них прогрессирование процесса, развитие поливалентной аллергии к другим группам аллергенов, позволяет сохранить трудоспособность, хотя и с частичной утратой профессиональной пригодности (особенно у

медсестер). В период обострения данной формы аллергии в лечениииспользуют антигистаминные, другие антимедиаторы и кортикостероиды, в том числе их пролонгированные формы (дипроспан, метипред).

Данному контингенту больных показана противорецидивная терапия. Она включает средства неспецифической и полуспецифической десенсибилизации. Применяют весь комплекс противоаллергических средств: антигистаминные, антисеротониновые, антилейкотриеновые, антибрадикининовые (продектин, ангинин), мембраностабилизаторы (кетотифен, интал) и др. Иногда целесообразно сочетание H_1- и H_2 (циметидин)-блокаторов, а также холинолитиков (например, белласпон и др.).

В период ремиссии проводят курсы гистаглобулина, аллергоглобулина, гистамина, витамина А, его предшественника β-каротина и витамина Е, обладающих антиоксидантным действием.

Неплохие результаты при кожных формах аллергии наблюдаются от иглорефлексотерапии, курсов гепаринотерапии (внутрикожно по 100 - 200 ЕД), различных ванн (индивидуально подобранных): радоновых, хвойных и др. В ряде случаев показана физиотерапия (на надпочечники, солнечное сплетение и др.).

Наружное, местное лечение мазями полезно при подострых и хронических кожных локализованных процессах (дерматиты, экземы). В качестве противозудных, местноанестезирующих, смягчающих применяют серно-дегтярные, борно-дегтярные мази с добавлением анестезина, нафталанскую мазь. Когда не помогают другие средства, используют кремы с ГК (синалар, флуцинар, локартен, оксикорт и др.). Если экссудация выраженная, рекомендуют примочки с 2% раствором борной кислоты, 0,25% раствор резорцина с последующим лечением нафталанской пастой. Однако следует учитывать возможности обострения. Поэтому наиболее обосновано использование гормональных мазей, не содержащих дополнительных препаратов (витаминов, антибактериальных средств). Причем в каждом случае целесообразно предварительно испытать назначаемое средство на ограниченном (2 – 5 см) участке поражения, чтобы выяснить возможные побочные эффекты его использования. Нередко наблюдаются случаи, когда применение мазей, болтушек, примочек на локализованных участках кожных проявлений аллергии вызывает резкое обострение и генерализацию заболевания. В то же время, внутривенная или внутримышечная терапия ГКС обеспечивает быстрый положительный эффект.

При затяжных, рецидивирующих формах лекарственной аллергии в ряде случаев можно использовать пролонгированные формы ГКС (кеналог, дипроспан и др.), которые, действуя длительно, позволяют иногда получить стойкую ремиссию.

Для лечения подострых и хронических профессиональных форм ЛА мы с успехом использовали аутосеротерапию в сочетании с другими методами лечения. Сыворотку от больного получали на высоте клинических проявлений, а начинали лечение после затихания острого процесса. Курсы включали 5 - 10 инъекций ежедневно или через день в 2 - 4 точки внутрикожно по 0,1 - 0,2 мл регионарно очагу поражения. После аутосеротерапии иногда проводили курс гистаглобулина.

Больным с предрасположенностью к аллергическим реакциям и особенно с наличием аллергических реакций на лекарства необходимо *максимально ограничить и по возможности исключить назначение любых химиотерапевтических средств, а использовать физиотерапевтические и другие методы лечения.* Таким больным предпочтительнее назначать препараты растительного или биологического происхождения, чем синтетические ксенобиотики. Более безопасен *пероральный* путь их применения.

Одной из важнейших мер профилактики является предотвращение возможных перекрестных реакций. Нередко этими реакциями обусловлены осложнения у больных с отягощенным аллергоанамнезом.

7. ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Факторами, способствующими возникновению лекарственной аллергии у детей, являются: генетическая предрасположенность; атопические болезни; предшествующие инфекции; рецидивирующий кандидоз; иммунодефицитное состояние; аномалии конституции развития в виде эссудативно-катарального диатеза; системные заболевания матери; искусственное вскармливание; интермиттирующий прием лекарств, ингаляционный способ введения; дисбактериозы; гельминтозы; аллергия на вакцины; эндокринные нарушения; ферментопатии врожденного и приобретенного генеза; высокоаллергенные свойства лекарств; одностороннее питание матери во время беременности, пристрастие к продуктам с пищевыми красителями, стабилизаторами и консервантами; гестозы I и II половины беременности; профессиональная вредность у беременной.

Диагностика лекарственной аллергии у детей начинается с детального изучения аллергологичесого анамнеза:

анализируется течение беременности матери ребенка, наличие гестозов беременности, пристрастие к каким-либо продуктам питания, односторонность питания, наличие профессиональной вредности, прием лекарств во время беременности

- течение родов, с применением медикаментозной стимуляции и обезболивания, наличие тромбоцитопенического или коагулопатического синдрома у новорожденного в первые сутки жизни
- особенности раннего неонатального периода адаптации новорожденного, использование каких-либо медикаментов, в том числе и родильнице по поводу осложненного послеродового состояния
- вскармливание ребенка грудным молоком, адаптированными или неадаптированными молочными смесями. Сроки введения фруктовых и овощных соков, реакция на них, реакция ребенка на различные виды прикорма (появление сыпи, кожного зуда, изменения характера стула и т.п.)
- наличие побочной реакций на вакцинацию
- реакции ребенка на различные медикаменты, используемые при заболеваниях, время их появления (на первое введение или прием, на 7-14 день применения), степень тяжести – локальность или системность аллергической реакции, а также адекватность реакции биологических жидкостей – крови, мочи, слюны, транссудата, спинномозговой жидкости и т.д.

В обязательном порядке устанавливается наследственная предрасположенность к медикаментозной аллергии и аллергологическим заболеваниям вообще. Необходимо выяснить особенность реакции на укусы насекомых, определить провоцирующие и усугубляющие факторы (например, погодные условия, прием продуктов, относящихся к высокоаллергенным пищевым аллергенам, контакт с химическими и бытовыми субстратами, контакт с животными, наличие компьютера в жилом помещении ребенка, животных, цветущих растений, связь с простудными заболеваниями, вирусными инфекциями и т.д.). По уточнению анамнеза переходят к целенаправленному клиническому обследованию ребенка.

Для диагностики лекарственной аллергии у детей применяется комплекс лабораторных методов (см. 4.2) и кожные тесты, которые хорошо коррелируют с анамнезом и клиническими данными.

Контрольные тесты

I. Назовите причины лекарственной аллергии:

1. Длительное, повторными курсами применение лекарств
2. Применение инъекций депо-препаратов
3. Полипрогмазия
4. Генетическая предрасположенность к аллергии
5. Все перечисленное

II. В развитии аллергии на лекарства участвуют:

1. IgE-зависимые реакции
2. IgG-зависимые реакции
3. Т-клеточные
4. Гранулоцитарные
5. Все перечисленные

III. Псевдоаллергия на лекарства вызывается всеми, кроме:

1. НПВП
2. Местными анестетиками
3. Рентгеноконтрастными веществами
4. Плазмозамещающими растворами
5. Антисыворотками

IV. Перекрестные аллергические реакции на лекарства возникают из-за:

1. Повышенной чувствительности к химическим веществам, имеющим общую структуру
2. Подкожного введения препарата
3. Одновременного введения более 2-х препаратов
4. Введения больших доз
5. Всего перечисленного

V. Аллергенными препаратами не являются:

1. Все антибиотики
2. Местные анестетики
3. Сульфаниламиды
4. Добавки, консерванты
5. Ничего из перечисленного

VI. Аллергия на латекс не наблюдается при:

1. Применении перчаток из каучука
2. Использовании катеторов, дренажных трубок
3. Употреблении бананов, киви, инжира, авокадо
4. Употреблении томатного и березового сока
5. Наблюдается при всем перечисленном

VII. Клиническими проявлениями лекарственной аллергии не бывают:

1. Кожные сыпи при инфекциях
2. Инфаркт миокарда
3. Панкреатиты
4. Гепатиты
5. Гломерулонефриты
6. Все перечисленное

VIII. Для профилактики поствакцинальных реакций у аллергиков необходимо:

1. Не вакцинировать аллергиков
2. Предварительно провести аллергообследование (лабораторные и кожные тесты) с данной вакциной и куриным белком
3. Назначить диету
4. Предварительно ввести антигистаминные и глюкокортикостероиды
5. Вводить вакцину малыми дозами

IX. Для профилактики ЛА у больных необходимо:

1. Выяснить переносимость лекарств и наличие аллергии
2. Сделать лабораторное и кожное (оральное) тестирование при необходимости
3. Заменить препарат другим, отличающимся по структуре
4. При высокой степени риска предварительно ввести антигистаминные и глюкокортикостероиды
5. Все перечисленное

X. Высыпания на коже и эозинофилия указывают на наличие:

1. Паразитарных инвазий
2. Аутоиммунных заболеваний
3. Лекарственной аллергии
4. Инфекций
5. Паранеопластических процессов
6. Всего перечисленного

XI. Лабораторное обследование больного на ЛА необходимо при:

1. Наличии в анамнезе шока на неизвестный препарат
2. Аллергических поражениях кожи и необходимости применения потенциально аллергенных препаратов
3. Подозрениях на висцеральные формы ЛА
4. Неясных случаях для диагностики
5. Всем перечисленном

XII. При лабораторной диагностике ЛА выявляют все, кроме:

1. Антител в крови
2. Антител, связанных с лейкоцитами
3. Антител, связанных с макрофагами
4. Сенсибилизации лимфоцитов к препаратам

XIII. Для внутрикожных кожных проб у больных с ЛА необходимо применять:

1. Препарат в терапевтической концентрации
2. Препарат, имеющий pH<6,0 или >8,0
3. Вводить внутрикожно больше 0,2 мл
4. Оценку результата через 10 мин без сравнения с контролем
5. Ничего из перечисленного

XIV. Для купирования проявлений (крапивницы, дерматита и др.) ЛА необходимо:

1. Ввести хлористый кальций внутривенно
2. Назначить перорально димедрол
3. Провести десенсибилизацию
4. Ввести антигистаминный перпарат в/м и преднизолон
5. Вызвать аллерголога

XV. При тяжелых проявлениях ЛА не применяют:

1. Высокие дозы кортикостероидов
2. Отмену ранее использовавшихся препаратов
3. Антибиотики
4. Хлористый кальций внутривенно
5. Дезинтоксикационную терапию

Ответы

1. 5	*6. 4*	*11. 5*
2. 5	*7. 1*	*12. 3*
3. 5	*8. 2*	*13. 5*
4. 1	*9. 5*	*14. 4*
5. 5	*10. 6*	*15. 4*

Рекомендуемая литература

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Р. Паттерсон и др. 2000 г. 733 с.
2. Горячкина Л.А., Барышникова Г.А., Тихомирова С.В. и др. Лекарственная аллергия и перекрестные аллергенные свойства препаратов. М. 1998, 74 с.
3. Клиническая иммунология. Под ред.А.В.Караулова М.,1999, 603 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология. Под. ред. Г. Лагора, Т.Фишера, Д.Адельмана М, 2000, 680 с.
5. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск, 1991, 520 с.
6. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И. Аллергические реакции на лекарства. Витебск, 1998, 203 с.
7. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия, М., 2001.
8. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. Мн., 2000, 286 с.
9. Федорович С.В. Лекарственная аллергия у медицинских работников и рабочих завода медпрепаратов. Мн., 1994, 134 с.

Учебное издание

Новиков Дмитрий Кузьмич
Новикова Валентина Ивановна
Новиков Павел Дмитриевич

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВА И МЕДИКАМЕНТЫ

Пособие

Редактор В.В.Янченко
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка С.Г. Иванова

Подписано в печать 19.07.12. Формат бумаги 64x84 1/16
Бумага типографская №2. Гарнитура Таймс. Усл. печ. Листов 2,79
Уч.-е изд. л. 3,0 Тираж 100 экз. Заказ 607
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет»

ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете
210602, Витебск, пр. Фрунзе, 27
Тел. (8-0212)261966

Библиотека ВГМУ
0 0 0 5 4 7 5 2