

Гиперчувствительность к антибиотикам: принципы диагностики

Л.Р. Выхристенко¹, К.С. Выхристенко¹, Н.С. Рыбченко²

¹ Витебский государственный медицинский университет, Витебск

² Витебское торгово-производственное унитарное предприятие «Фармация», Витебск

Hypersensitivity to antibiotics: principles of diagnosis

L.R. Vykhrystenko¹, K.S. Vykhrystenko¹, N.S. Rybchenko²

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk

² Vitebsk Trade and Production Unitary Enterprise «Pharmacy», Vitebsk

Аннотация

Реакции лекарственной гиперчувствительности (ЛГЧ) составляют 20% среди всех нежелательных реакций на лекарственные средства и особенно часто возникают при лечении пациентов антибиотиками. В основе ЛГЧ лежат иммунологические и неиммунологические механизмы, которые определяют разнообразие эндотипов и клинических фенотипов ЛГЧ. Важнейшими компонентами диагностики ЛГЧ являются правильно собранный фармакологический и аллергологический анамнез, врачебный осмотр, проведение комплекса исследований для выявления виновного лекарственного средства. В статье рассмотрены негативные последствия гипо- и гипердиагностики ЛГЧ на антибиотики, представлены подходы к стратификации пациентов по степеням риска развития повторных реакций, этапы диагностического обследования, включающие лабораторные, кожные и провокационные тесты с антибиотиками, целью проведения которых является выбор безопасного антибиотика.

Ключевые слова

Антибиотики, бета-лактамы, лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность, IgE, Т-клетка, лекарственный провокационный тест, тест активации базофилов, тесты *in vitro*, кожный тест.

Антибиотики являются наиболее частой причиной реакций лекарственной гиперчувствительности (ЛГЧ), включая опасные для жизни. ЛГЧ на бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) зарегистрирована в 5-15% случаев [1], хотя в исследованиях с применением кожных или провокационных проб ча-

Summary

Drug hypersensitivity reactions (DHR) account for 20% of all adverse drug reactions and are particularly common in patients treated with antibiotics. DHR is mediated by immunological and non-immunological mechanisms that determine the diversity of endotypes and clinical phenotypes of DHR. The key principles of DHR diagnosis are correct collection of pharmacological and allergic history, medical examination, and a complex of studies to identify the drug responsible for the reaction. The article discusses the negative consequences of under- and overdiagnosis of DHR to antibiotics, presents approaches to patient stratification based on the risk of recurrent DHR development, stages of diagnostic examination, including laboratory, skin and provocative tests with antibiotics, the purpose of which is to choose a safe antibiotic.

Keywords

Antibiotics, beta-lactam, drug allergy; drug hypersensitivity reaction, IgE, T-cell, basophil activation test, *in vitro* tests, drug provocation test, skin test.

стота ЛГЧ на пенициллин подтверждается только у 1-5% пациентов [2]. Реакции гиперчувствительности на сульфаниламидные антибиотики возникают в 2-10% случаев, на цефалоспорины – в 1-2% случаев, на фторхинолоны – в 2-3%, на макролиды – в 1% [1]. Некоторые коморбидные заболевания существенно увеличивают риск

развития ЛГЧ на антибиотики. Так, у пациентов с онкологическими заболеваниями такие реакции возникают в 25-35% случаев [3], при ВИЧ-инфекции – у каждого четвёртого пациента, в том числе у 10% на сульфаниламидные антибиотики, включая тяжёлые кожные реакции [4].

Чаще антибиотики вызывают нетяжёлые немедленные реакции (например, зуд, крапивница, бронхоспазм) или отсроченные кожные экзантемы (макулопапулёзная сыпь, фиксированная эритема). В ряде случаев при применении антибиотиков могут развиваться тяжёлые IgE-опосредованные реакции (анафилаксия / анафилактический шок), не-IgE-опосредованные реакции (анафилактоидный шок, сывороточно-подобный синдром, цитопении) или тяжёлые кожные реакции с системными проявлениями, опосредованные Т-клетками (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами – DRESS-синдром, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; острый генерализованный экзантематозный пустулёз – AGES, Acute generalized Exanthematous Pustulosis).

В клинической практике встречается как гипо-, так и гипердиагностика ЛГЧ на антибиотики [5, 6]. Недочёт реакций лекарственной гиперчувствительности может нанести существенный вред здоровью пациента, быть причиной смертельного исхода. Гипердиагностика на первый взгляд представляет менее значимый риск для пациента, но чрезмерное использование термина «аллергия» может привести к выбору менее эффективного или более токсичного антибиотика. Нередко к числу аллергических реакций ошибочно относят кожные экзантемы при инфекциях. Например, активация вируса простого герпеса или инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, часто сопровождаются возникновением многоформной экссудативной эритемы. Предполагается, что взаимодействие лекарственного средства (ЛС) и вирусной инфекции изменяет метаболизм ЛС, приводит к поликлональной активации Т-клеток, снижает порог чувствительности Т-клеток на ЛС. Примером являются взаимодействия антибиотиков и вирусов группы герпеса (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса человека 6, 7-го типов, вирус простого герпеса), вследствие чего возникают кожные экзантемы (макулопапулёзная сыпь при инфекционном мононуклеозе и приёме ампициллина), иногда синдром Стивенса-Джонсона, DRESS-синдром [7]. В некоторых случаях ЛГЧ ошибочно диагностируют при проявлениях прямого фармакологического побочного

действия ЛС или его токсичности (сердцебиение, тремор, головная боль, тошнота, рвота).

Учитывая сложность диагностики и социально-экономическую значимость реакций ЛГЧ для практического здравоохранения, в этом обзоре представлена информация о классификации побочных реакций на ЛС, механизмах реакций, изложены ключевые положения по тактике ведения пациентов и профилактике ЛГЧ на антибиотики.

Классификация побочных реакций на лекарственные средства, фенотипы и эндотипы реакций лекарственной гиперчувствительности

Побочные реакции на ЛС подразделяются на два типа. Первый – тип А, предсказуемые реакции, дозозависимые, к которым относятся обусловленные фармакологическими свойствами ЛС или его метаболитов, токсичностью, тератогенностью ЛС. Тип В – непредсказуемые, непреднамеренные реакции на ЛС, принимаемые в обычно используемой дозе. В основе реакций типа В лежат механизмы идиосинкразии (генетически обусловленной патологической реакции) или лекарственной гиперчувствительности, которая в свою очередь может быть опосредована иммунологическими и неиммунологическими механизмами. В настоящее время иммунологические реакции на ЛС (лекарственная аллергия) и реакции неиммунологические (псевдоаллергические / анафилактоидные, или вследствие неблагоприятного фармакологического взаимодействия), принято называть общим термином «лекарственная гиперчувствительность» [8]. Иммунологические и неиммунологические реакции трудно различить на основании только клинических проявлений, особенно при развитии острой тяжёлой реакции на ЛС, поэтому термины «аллергия» и «гиперчувствительность» могут использоваться взаимозаменяемо. Доля реакций ЛГЧ среди всех нежелательных реакций на ЛС составляет 20%. ЛГЧ регистрируется примерно у 8% населения, причём число таких реакций значительно увеличилось в последние годы [9].

Принято выделять клинические фенотипы и эндотипы ЛГЧ [10, 11]. В клинической практике различают немедленные и не немедленные (отсроченные или замедленные) фенотипы ЛГЧ. За пороговую точку в хронологической классификации принят один час. Все реакции, которые случаются до одного часа после приёма ЛС, считаются немедленными, а те, что возникают после часа – отсроченными. По механизму немедленные реакции опосредованы IgE-антителами (тип

I по классификации Gell и Coombs), но среди них могут быть и не-IgE-опосредованные реакции – вследствие прямого взаимодействия ЛС с рецептором MRGPRX2 (Mas-related G-protein-coupled receptor X2) на тучных клетках и базофилах или при активации ЛС системы комплемента через рецепторы к анафилатоксинам C3a и C5a. Временной интервал немедленных реакций может быть более одного часа, например, анафилаксия на антибиотики, принятые перорально, с началом развития после двух часов или в некоторых случаях до 6 часов. Такие немедленные реакции, возникшие в интервале до 6 часов, могут быть опосредованы как антителами, так и Т-лимфоцитами. Хотя немедленные реакции могут быть вызваны как IgE-опосредованным, так и не-IgE-опосредованным механизмом активации тучных клеток, они проявляют сходные симптомы, вызываемые высвобождением медиаторов – гистамина, триптазы, фактора активации тромбоцитов, цистеинил-лейкотриенов. Клинические фенотипы реакций немедленной гиперчувствительности представлены крапивницей, ангионевротическим отёком, бронхоспазмом, анафилаксией.

Не немедленные (отсроченные / замедленные) реакции чаще всего развиваются спустя несколько дней, в начале второй недели после приёма ЛС, максимально до 4-8 недель, но иногда даже после отмены ЛС. Иногда отсроченные / замедленные реакции начинаются достаточно быстро после введения ЛС – уже через 6-12 часов или ранее, то есть между поздними немедленными реакциями и ускоренными отсроченными / замедленными реакциями есть некоторое перекрытие – это интервал от 1 до 6 часов. Фенотипически отсроченные реакции ЛГЧ могут проявляться как доброкачественными макулопапулёзными экзантемами, так и тяжёлыми кожными реакциями, такими как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS, AGEP, синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз). Поражения кожи и/или слизистых оболочек сочетаются с системными проявлениями – лихорадкой, артралгиями, лимфаденопатией, респираторными, абдоминальными симптомами, лейкопенией, тромбоцитопенией, эозинофилией, лимфоцитозом, повышением мочевины, креатинина, трансаминаз, протеинурией. Существенно реже при отсроченном фенотипе ЛГЧ наблюдаются изолированные (без поражения кожи) органоспецифические поражения дыхательной, гепатобилиарной, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органов кровообращения, лимфоидной системы, почек.

Иммунный ответ (IV тип по классификации Gell и Coombs) в зависимости от клинического фенотипа опосредован Т-хелперами (Th) 1 типа через продукцию интерферона гамма и возникновение моноцитарного воспаления (IVa тип); или Th2 типа через продукцию интерлейкина 4, -5 и эозинофильное воспаление (IVb тип); или цитотоксическими Т-лимфоцитами, выделяющими перфорин, гранзим В, гранулизин, трансмембранный белок Т-киллера – Fas-лиганд, действие которых вызывает апоптоз кератиноцитов (IVc тип); или Т-клетками, продуцирующими интерлейкин 8 и приводящими к преимущественно нейтрофильному воспалению (IVd тип).

Фенотип отсроченных реакций ЛГЧ существенно реже опосредован антителами. Клинические проявления в виде цитопении (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз) или васкулита, возникающие через 72 часа или в интервале 5-15 дней после начала приёма ЛС, являются проявлением антитело- (IgG, реже IgM) и комплементзависимой цитотоксичности (тип II по классификации Gell и Coombs). Иммунологические механизмы отсроченной ЛГЧ с участием IgM- или IgG-антител, комплемента, Fc-рецепторов (тип III по классификации Gell и Coombs) опосредуют развитие сывоточноподобного синдрома, крапивницы, васкулита через 7-21 дней после начала приёма ЛС.

Согласно концепции фармакологического взаимодействия (pharmacological interaction, p-i), предложенной в 2006 году W.J. Pichler и соавт. [12], ЛС может напрямую связываться с молекулой HLA, прямо активируя Т-лимфоциты и/или непосредственно связываясь с Т-клеточным рецептором, то есть процессинг лекарственного антигена в антигенпредставляющих клетках в этом случае исключается. Взаимодействие ЛС с рецепторами основано на нековалентных связях, таких как силы Ван-дер-Ваальса, водородные связи и электростатические взаимодействия. Такой неиммунологический p-i эндотип часто проявляется тяжёлыми реакциями замедленной гиперчувствительности.

Для эндотипа псевдоаллергии характерны неспецифическое высвобождение медиаторов из тучных клеток или базофилов (опиаты, рентгеноконтрастные средства, ванкомицин, фторхинолоны), или активация комплемента (протамин), активация кининовой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), или влияние ЛС на обмен арахидоновой кислоты (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства) с увеличением синтеза лейкотриенов;

или освобождение нейротрансмиттеров, возбуждение вегетативных рецепторов. Особенности реакций псевдоаллергии: неиммунный механизм, дозозависимость, возможность развития при первом применении ЛС, однотипный характер реакций на ЛС разных групп, который меняется с течением времени.

Определение врачом клинического фенотипа и тесно связанного с ним определённого эндотипа ЛГЧ является необходимым для правильной диагностики ЛГЧ, выбора тактики лечения, стратификации пациентов по степеням риска развития повторных реакций, принятия решений о проведении диагностических проб с ЛС.

Диагностика лекарственной гиперчувствительности

Правильный диагноз ЛГЧ является абсолютной предпосылкой для надлежащего лечения и гарантией того, что пациент не получит ЛС, на которое у него ранее была реакция гиперчувствительности. Особое внимание уделяется тщательному сбору фармакологического и аллергологического анамнеза.

Сбор фармакологического и аллергологического анамнеза

Важным компонентом аллергоанамнеза является описание симптомов, позволяющее определить клинический фенотип и эндотип реакции. Поражения кожи в виде зудящих уртикарных элементов, отёк губ, языка указывают на немедленный тип реакции, тогда как для отсроченных реакций характерны папулёзная сыпь, шелушение кожи, пузыри и изъязвления на коже и слизистых оболочках различной локализации. Гемодинамические нарушения, респираторные симптомы возникают при анафилаксии; лихорадка, боли в суставах, поражения отдельных органов и/или систем – при сывороточноподобном синдроме, тяжёлых отсроченных реакциях. При наличии у пациента фотографий, зафиксировавших поражения кожи, слизистых оболочек, проводится их просмотр. Запрос информации, ранее задокументированной и предоставленной пациенту, помогает в диагностике лекарственной аллергии, в том числе перекрёстных реакций между ЛС с общей антигенной структурой.

Необходимо уточнить время возникновения реакции после приёма ЛС (минуты, часы, дни); была ли реакция на приём первой дозы ЛС или на какой день от начала приёма ЛС она развилась; уточнить время, прошедшее после реакции (дни, месяцы, годы). Следует ознакомиться со

списком ЛС, принимаемых пациентом во время развития реакции; выяснить, как купировали реакцию (потребовалась неотложная помощь, госпитализация или др.); принимал ли пациент виновное ЛС в последующем и как переносил его; уточнить наличие сопутствующих заболеваний. Эти данные анамнеза необходимы для документирования ЛГЧ и могут служить ориентиром для оценки риска развития последующих реакций.

Анамнестические признаки реакций ЛГЧ

К основным признакам, позволяющим диагностировать ЛГЧ и различить эти реакции от предсказуемого прямого фармакологического действия ЛС или других нежелательных реакций типа А, относят следующие: 1) аллергические реакции, в основе которых лежит специфический иммунологический механизм, возникают при назначении ЛС в низких дозах. Если реакция зависит от дозы – это псевдоаллергия или фармакологическое взаимодействие (р-1); 2) для лекарственной аллергии характерно наличие латентного периода сенсибилизации – времени от первого приёма ЛС до появления реакции, которое составляет минимум 5-7 дней, максимум 2-8 недель. Если реакция возникает после первой дозы, то это результат предшествующей скрытой сенсибилизации, или псевдоаллергии, или р-1 реакции; 3) проявления лекарственной гиперчувствительности не схожи с фармакологическим действием ЛС; 4) через 3-5 суток после отмены ЛС симптомы, как правило, становятся менее выраженными и, напротив, наблюдается усиление или воспроизведение симптомов при повторном применении триггерного ЛС.

Тесты in vitro в острый период реакций ЛГЧ

С целью дифференциальной диагностики острого периода ЛГЧ с другими состояниями и заболеваниями могут использоваться следующие лабораторные тесты (уровень рекомендаций В): определение триптазы тучных клеток; определение метаболитов гистамина в моче; исследование клеточного фенотипа биоптатов кожи [8, 13].

Чаще используется определение сывороточной триптазы, которое проводится через 30-120 минут после появления симптомов. Рекомендовано повышенный уровень триптазы определять в сравнении с базовым, используя международное консенсусное уравнение: триптаза тучных клеток должна быть больше, чем $1,2 \times$ базовая триптаза + 2 мг/л [14], предложено также учитывать повышение триптазы на 20% и больше плюс 2 нг/мл [15]. Базальный уровень сывороточной трипта-

зы после перенесённой реакции рекомендуется определять не ранее, чем через 24 часа после реакции. Повышение уровня триптазы может наблюдаться не только в острый период немедленных реакций ЛГЧ, но и при инфаркте миокарда, травме, эмболии околоплодными водами, синдроме внезапной смерти младенцев.

Определение гистамина в сыворотке крови проводят через 15-60 минут после начала реакции; определение метаболитов гистамина в моче в течение 24 часов после начала реакции, требуется сравнение с базовыми уровнями.

Важно учитывать, что нормальные уровни триптазы и гистамина не исключают анафилаксии. В настоящее время эти методы определения медиаторов эффекторных клеток не всегда доступны клиницистам. Кроме того, они редко используются в диагностических целях, так как не позволяют выявить причинно-значимое ЛС.

Метод иммунофенотипирования биоптата кожи редко применяется в клинической практике, с его помощью выявляют преимущественно CD4+-клетки при макулопапулёзных экзантемах, CD8+-клетки и естественные киллеры при буллезных дерматитах.

Таким образом, клинический диагноз ЛГЧ по-прежнему считается «золотым стандартом». Проведённое физикальное обследование пациента в острый период реакции, дополненное сведениями фармакологического и аллергоанамнеза, как правило, позволяет правильно диагностировать ЛГЧ.

Негативные последствия гипо- и гипердиагностики аллергии на антибиотики

Существуют определённые трудности в постановке правильного диагноза ЛГЧ у врачей-специалистов, что указывает на потребность в образовательных программах, требует совместных усилий учреждений образования, администрации больницы и практикующих врачей. Распространённой ошибкой является повторное назначение виновных ЛС, на долю которых приходится 8-15% реакций ЛГЧ во всём мире [5]. Особенно это актуально для врачей, оказывающих скорую медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и для врачей отделений неотложной помощи, контактирующих первыми с пациентами с аллергией. В одном недавнем исследовании было показано наличие в отделении неотложной помощи как гипердиагностики анафилаксии (только 39% случаев подтверждены при обследовании пациентов в аллергологическом отделении), так и гиподиагностики анафилаксии [16].

С другой стороны, многие реакции на антибиотики, задокументированные как аллергия, не всегда таковыми являются. Реакции ЛГЧ необходимо дифференцировать от кожных реакций во время инфекций, реакций вследствие неблагоприятных фармакологических побочных эффектов ЛС и лекарственных взаимодействий, а также реакций, которые были неизвестны пациенту или о которых пациент не помнит. Ошибочный диагноз «аллергия» на антибиотики, чаще всего на пенициллин, приводит к замене всех бета-лактамов на не бета-лактамы антибиотики, тем самым исключается терапия первой линии и назначаются антибиотики более широкого спектра действия. Бета-лактамы антибиотики являются препаратами первой линии для лечения многих бактериальных инфекций, риск развития которых возрастает при таких социально-значимых хронических неинфекционных заболеваниях как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек. Послеоперационные инфекции, называемые инфекциями области хирургического вмешательства, могут быть связаны с неправильным выбором не бета-лактамы антибиотиков – ванкомицина, фторхинолонов и клиндамицина в периоперационном и послеоперационном периоде. Показано, что у пациентов с аллергией на пенициллин вероятность инфекций области хирургического вмешательства увеличивается на 50-65%, что полностью связано с получением периоперационных антибиотиков второй линии [17]. Цефазолин или другой бета-лактамы антибиотик является антибиотиком первой линии для периоперационного лечения из-за способности быстро достигать бактерицидных концентраций против обычной кожной флоры, включая чувствительные к метициллину *Staphylococcus aureus* и виды *Streptococcus*. В публикациях с высоким уровнем доказательной базы продемонстрировано, что между пенициллинами и цефазолином существует низкая вероятность (1-2%) перекрёстной реактивности с пенициллинами, а клинически значимая гиперчувствительность к пенициллину встречается у менее 5% пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе [18].

В недавнем исследовании была проведена предоперационная оценка аллергии на пенициллин у кардиохирургических пациентов с реакциями на него в анамнезе [19]. Пациентам выполнялся кожный тест с пенициллином и последующая провокация амоксициллином, если кожный тест был отрицательным. Выявлено, что у 97% (154/160) пациентов с отрицательным тестом гиперчувстви-

тельность к пенициллину отсутствовала и диагноз аллергии на пенициллин был отменён.

Доказательство отсутствия сенсибилизации к пенициллину позволяет назначать пациентам бета-лактамы, напротив, в случае выявления сенсибилизации к пенициллину необходимо выбрать безопасный альтернативный антибиотик. В последние годы опубликовано много важных обновлений, касающихся оптимальных диагностических стратегий при аллергии на антибиотики. Наиболее важные изменения коснулись исследований ЛГЧ в условиях аллергологических отделений, специализированных центров. Такие исследования представляются обоснованными, так как, по данным публикаций последних лет, более чем у 90% пациентов, сообщающих об аллергии на пенициллин, она не подтверждается [20]. Оценка аллергии на антибиотики в одном австралийском центре опровергла 85% всех сообщений об аллергии на антибиотики [21]. В европейских исследованиях аллергия на пенициллин подтверждена менее чем у 20% пациентов с зарегистрированными реакциями [22].

Дополнительным аргументом в пользу тестирования является то, что со временем (через 5-10 лет) IgE-опосредованные реакции на β -лактамы и лёгкие отсроченные реакции, опосредованные Т-клетками, могут ослабевать у 60-80% пациентов [23, 24]. В связи с этим подвергается сомнению факт наличия ЛГЧ на бета-лактамы в течение многих лет после перенесённой реакции, исключающий применение антибиотиков этой группы. Однако пациентам с тяжёлой Т-клеточно-опосредованной аллергией, связанной с антибиотиками, следует воздерживаться от повторного применения того же ЛС и, вероятно, всех потенциально перекрёстно-реактивных ЛС, поскольку исследования *ex vivo* и *in vitro* продемонстрировали долгоживущий иммунный ответ [25].

Применение антибиотиков второй линии связано с другими негативными последствиями – повышенным риском развития антибиотикоассоциированной диареи (инфекции *Clostridioides difficile*), колонизацией резистентным золотистым стафилококком, развитием инвазивного кандидоза [26]. Из-за большей токсичности применяемых альтернативных антибиотиков возрастает число побочных реакций, особенно при лечении ванкомицином, клиндамицином, гентамицином и фторхинолонами. В исследовании канадских авторов продемонстрировано, что пациенты с аллергией на β -лактамы имели в три раза больший риск побочных эффектов по сравнению с пациентами без документально подтверждённой аллергии на β -лактамы [27].

Ещё одной проблемой при назначении альтернативных бета-лактаменных антибиотиков более широкого спектра действия является формирование устойчивости к ним [17, 26].

Нерациональное применение антибиотиков приводит к высоким экономическим затратам на лечение пациентов, включая расходы на госпитализацию, увеличение числа повторных госпитализаций, более длительное пребывание в больнице, увеличение летальности [28].

В последние годы были разработаны протоколы снижения маркировки аллергии на антибиотики, внедрение которых в международные программы управления противомикробными препаратами (в США – Antibiotic Stewardship Programs – ASP; в России – Стратегия Контроля Антимикробной Терапии – СКАТ) привело к улучшению результатов лечения пациентов [29, 30]. Чтобы определить возможность применения антибиотика пациенту с сообщаемой аллергией, важно следовать международным рекомендациям по выбору методов диагностического тестирования, последовательности их выполнения и оценке полученных результатов.

Обследование пациента после перенесённой реакции ЛГЧ

Понимание, в каких случаях показаны диагностические исследования для подтверждения ЛГЧ на противомикробные ЛС, является чрезвычайно важным для практикующего врача. Обязательному обследованию подлежат пациенты, указывающие на предшествующую реакцию ЛГЧ (особенно среднетяжёлую или тяжёлую), в случае отсутствия эффективного структурно неродственного альтернативного ЛС.

Этапы диагностического обследования пациента включают [8, 13, 29-33] (рис. 1):

- сбор фармакологического и аллергологического анамнеза;
- анализ истории болезни и медицинской документации;
- использование кожных тестов в качестве первой линии;
- последующее проведение лекарственной провокации (провокационного теста) – введения ЛС пациенту;
- выполнение лабораторных тестов, если кожные тесты противопоказаны, или недоступны, или показывают неоднозначные результаты, а также перед лекарственной провокацией пациентам с высоким риском развития аллергии.

В обновлённых клинических рекомендациях по лекарственной аллергии Американской академии

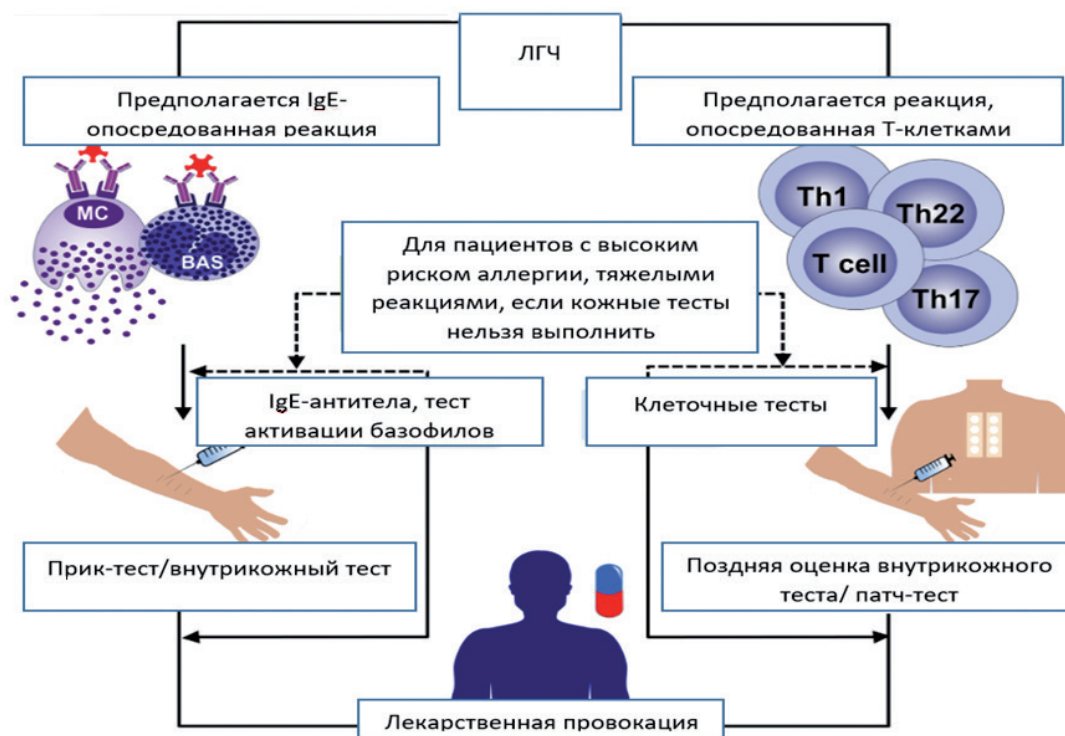


Рис. 1. Алгоритм диагностики лекарственной гиперчувствительности (адаптировано из [32])

MC – тучные клетки, BAS – базофилы, Th – Т-хелперы.

аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) и Американской коллегии аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI) перед проведением диагностического тестирования предлагается стратифицировать риск аллергии [33]. Для этого следует определить клинический фенотип предшествующей реакции – анафилактическая или неанафилактическая, и выяснить давность реакции – в течение последнего года или более 5 лет тому назад. Пациентам с недавно перенесённой анафилактической реакцией, при которой имеется высокий риск лекарственной аллергии, проводят сначала кожную пробу со структурно не сходным ЛС, затем при отрицательном результате кожной пробы – лекарственную провокацию для подтверждения отсутствия сенсибилизации. Пациентов с нетяжёлой неанафилактической реакцией (зуд, крапивница, кожные экзантемы) на ЛС с давностью более 5 лет относят к группе низкого риска аллергии. Предпочтительным подходом для них является прямая лекарственная провокация без предшествующих кожных проб. В обновлённых рекомендациях Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI) представлена стратификация риска гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам, согласно которым к группе высокого риска относятся пациенты, перенёвшие не толь-

ко немедленные анафилактические реакции (анафилаксия, гипотония, отёк гортани, крапивница и/или ангионевротический отёк, бронхоспазм, генерализованная эритема), но и отсроченные (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, AGES, тяжёлая макулопапулёзная экзантема, линейный IgA буллёзный дерматоз, системный васкулит / реакция, подобная сывороточной болезни, специфические органнне проявления, лекарственные аутоиммунные заболевания) [31]. Таким образом, единого мнения экспертов по вопросу о том, что считать высоким и низким риском аллергии до настоящего времени нет, предложены различные подходы к его определению. В согласованном документе Комитета по гиперчувствительности к ЛС Всемирной организации по аллергии (WAO) предлагается адаптировать пути стратификации риска аллергии к национальным (местным) условиям, учитывая эпидемиологию аллергии на антибиотики и региональные особенности их использования, валидацию методов опроса пациентов, стандарты документирования реакций ЛГЧ. Рекомендовано придерживаться консервативного подхода для обеспечения безопасности пациентов при одновременном рациональном использовании антибиотиков [30].

Лабораторная диагностика ЛГЧ

Тесты *in vitro* обычно показывают высокую специфичность, но низкую чувствительность, и потому могут быть полезны только в совокупности с учётом аллергоанамнеза, фармакоанамнеза и данных истории болезни пациента [8, 13, 31-33].

Показания. Проведение тестов *in vitro* с ЛС показано при невозможности кожного тестирования, при сомнительных результатах кожных тестов, пациентам с высоким риском развития реакций перед лекарственной провокацией. Имеется точка зрения, что предшествующее кожное тестирование с ЛС может привести к десенсибилизации лейкоцитов и, следовательно, к ложноотрицательному результату лабораторного теста, поэтому постановку кожных проб рекомендовано проводить после взятия крови для лабораторного исследования [34].

Сроки проведения. Оптимально проводить через 4-8 недель после завершения реакции и не позднее, чем через 3 года.

Выбор теста. Определяется в соответствии с клиническим фенотипом и предполагаемым эндотипом ЛГЧ.

При предполагаемых немедленных реакциях I типа используется определение IgE-антител и тест активации базофилов (уровень рекомендаций В). Перечень коммерческих бета-лактамов антибиотиков для определения IgE-антител методом иммуноферментного флуоресцентного анализа ограничен. Тест отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью (0-23%), может давать ложноположительные результаты. Для повышения специфичности теста используется соотношение специфический IgE/общий IgE $\geq 0,002$.

Тест активации базофилов – выявление поверхностных маркеров активации и/или дегрануляции, таких как CD63 и/или CD203c, может использоваться для оценки немедленных реакций на бета-лактамы, клавулановую кислоту, фторхинолоны. Чувствительность теста обычно колеблется от 22% до 55%, специфичность – от 79% до 96% [13].

Для немедленных цитотоксических реакций II типа рекомендовано использовать определение аллерген-специфических IgG и IgM, при иммунокомплексных реакциях III типа – определение содержания комплемента и его компонентов, циркулирующих иммунных комплексов. Чувствительность этих тестов неизвестна.

Тесты для диагностики реакций IV типа не обладают достаточно высокой чувствительностью и малодоступны в клинической практике. Используется тест трансформации Т-лимфоцитов (уровень рекомендаций С), чувствительность

которого снижается при тяжёлых кожных реакциях, или иммуноферментный анализ для определения уровня экспрессии молекул активации – CD69, CD25, CD71, CD40L, уровня цитокинов – интерферона-гамма, интерлейкина (ИЛ)-5, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-13, гранулизына и гранзима В (уровень рекомендаций С) [13].

В Республике Беларусь в настоящее время проводится определение специфического IgE; в соответствии с утверждёнными инструкциями по применению выполняются тест активации базофилов (рег. №093-1117); реакция аллерген-специфического повреждения лейкоцитов (рег. №047-0508), реакция выброса миелопероксидазы (рег. №122-1103) [34]; в научных исследованиях – тест торможения миграции лейкоцитов, тест трансформации лимфоцитов, определение цитокинов, генетическое исследование.

Тесты *in vivo* при ЛГЧ

Подтверждение или исключение реакций ЛГЧ основано на кожных тестах и провокационных тестах с ЛС.

Кожные тесты

Показанием для проведения кожных тестов с ЛС являются данные анамнеза, указывающие на предшествующую реакцию ЛГЧ, и отсутствие эффективного структурно неродственного альтернативного ЛС. Скрининг пациентов без предшествующей истории аллергических реакций на ЛС не рекомендуется.

Кожные пробы не показаны, если симптоматика и/или хронология реакции не характерны для ЛГЧ; ЛС принимается с тех пор без какой-либо реакции, или реакция наблюдается без приёма ЛС; или маловероятно, что ЛС понадобится пациенту, так как существуют альтернативные ЛС. В интересах пациента, учитывая возможность причинения вреда его здоровью, пробы не ставятся с виновным ЛС, вызвавшим ранее шоковые реакции, другие тяжёлые системные поражения.

Кожные тесты противопоказаны при неконтролируемых и/или тяжёлых реакциях: синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, системный васкулит, DRESS, AGEP; системные реакции с любым поражением внутренних органов; если имеется тяжёлое сопутствующее заболевание или беременность (за исключением случаев, когда лекарство необходимо для лечения). Абсолютных возрастных ограничений для постановки кожных проб с ЛС нет.

Условия для проведения кожного тестирования с ЛС. Тесты проводятся специально обу-

ченным персоналом в кабинетах, оборудованных средствами оказания экстренной реанимации, на базе многопрофильного или аллергологического стационара. Обязательным является получение информированного согласия пациента. Наблюдение за пациентом проводится в течение 1 часа. После внутрикожных тестов наблюдение должно быть продлено до 6-8 часов за пациентами с бронхиальной астмой, мастоцитозом, имеющими в анамнезе анафилактические реакции, с тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями или другой тяжёлой сопутствующей патологией.

Сроки проведения тестирования. Постановка проб возможна через 4-6 недель после полного разрешения всех клинических симптомов реакции на ЛС. Раннее проведение тестирования может давать ложноотрицательные результаты. С другой стороны, после временного интервала более 6-12 месяцев некоторые тесты на ЛС уже могут оказаться отрицательными. Это могут быть ложноотрицательные результаты (или истинно отрицательные) в зависимости от результатов последующего провокационного теста с ЛС.

Отмена лекарственной терапии. Необходимо отменить антигистаминные ЛС за 4 дня до тестирования, при возможности отменить антидепрессанты, нейролептики, высокие (>50 мг) дозы глюкокортикостероидов.

Выбор и оценка кожного теста. Немедленный и отсроченный / замедленный типы реакции требуют выбора разных кожных тестов. Для немедленных реакций это могут быть прик-тесты, скарификационные тесты, внутрикожные, выполняемые в указанной последовательности, с оценкой результатов каждого через 20 минут. Должны быть выполнены положительный (гистамин) и отрицательный (физиологический раствор) контроли для достоверности результатов. Положительный прик / скарификационный тест или внутрикожный кожный тест определяется как волдырь размером ≥ 3 мм по сравнению с отрицательным контролем, сопровождаемый припухлостью ≥ 5 мм [33].

Для диагностики гиперчувствительности отсроченного / замедленного типа выполняют внутрикожные тесты, но с дополнительной поздней оценкой результатов через 24, 48 и 72 часа, и/или аппликационные (пластырные / патч-) тесты с удалением пластыря через 48 часов и последующей оценкой реакции через 48 часов, 96 часов и 7 дней. Положительный патч-тест определяется по наличию эритемы, уплотнения и везикуло-папулёзной сыпи по критериям, идентичным тем, которые используются для контактной аллергии.

Для отсроченных реакций была показана более высокая чувствительность внутрикожного теста с поздним прочтением, чем пластырного теста, при этом специфичность тестов не различалась [35]. Показано, что чувствительность этих тестов можно улучшить, если проводить их на поражённых участках кожи, где ранее наблюдалась реакция, что, вероятно, связано с резидентными Т-клетками памяти [36]. Однако доказательства для всех методов тестирования отсроченной гиперчувствительности ограничены и имеют низкую достоверность.

Важно помнить, что положительный результат кожного теста указывает на чувствительность к ЛС, но не подтверждает достоверно причинно-следственную связь. Отрицательный результат теста не исключает возникновения реакции гиперчувствительности при применении ЛС.

Концентрации ЛС для тестирования. Для прик-теста и внутрикожного теста используется парентеральная форма ЛС, предпочтительно для внутривенного введения, в концентрации меньше терапевтической в 10-1000 раз. Для пациентов группы высокого риска в большинстве руководств рекомендовано проведение пробы с титрованием – используются 2-3 разведения ЛС с 20-минутными интервалами между пробами, начиная с самой низкой концентрации и не превышая максимальную раздражающую концентрацию. Если ЛС доступно только в форме таблеток, капсул или для местного применения, с ним можно проводить только прик-тест и/или пластырный тест. Тестовые концентрации бета-лактамов антибиотиков, рекомендованные для кожного тестирования, представлены в таблице 1.

Коммерческие аллергены для кожного тестирования аллергии на пенициллин, применяемые в зарубежной практике – бензил-пенициллоил-полилизин, который содержит основную детерминанту пенициллина, и смесь второстепенных (малых) детерминант пенициллина – пенициллин G (бензилпенициллин), пенициллоат, пениллоат, выявляют наибольшее количество пациентов с IgE-опосредованной реакцией. Следует помнить, что у некоторых пациентов регистрируются положительные кожные пробы только с второстепенными детерминантами, что подтверждается при последующей провокации пенициллином [33].

Результаты многих исследований демонстрируют достаточно высокую чувствительность и диагностическую значимость кожного тестирования при немедленных реакциях на бета-лактамы антибиотики – до 70%, и низкую при отсроченных реакциях – 10-30%. Для достижения

Таблица 1. Тестовые концентрации бета-лактамовых антибиотиков, рекомендованные для кожного тестирования (адаптировано из [31, 37])

Лекарственное средство	Прик-тест	Внутрикожный тест	Аппликационный тест
Бензил -пенициллоил-полилизин	5×10^{-5} мМ	5×10^{-5} мМ	нет данных
Смесь малых детерминант пенициллина	2×10^{-2} мМ	2×10^{-2} мМ	нет данных
Бензилпенициллин	10 000 МЕ	10 000 МЕ/мл	5%
Амоксициллин и другие полусинтетические пенициллины*	20 мг/мл	20 мг/мл	5%
Ампициллин	20 мг/мл	20 мг/мл	5%
Цефалоспорины	20 мг/мл	20 мг/мл	5%
Клавулановая кислота	20 мг/мл	20 мг/мл	нет данных
Азтреонам	2 мг/мл	2 мг/мл	нет данных
Имипенем-циластатин	0,5 мг/мл	0,5 мг/мл	нет данных
Меропенем, эртапенем	1 мг/мл	1 мг/мл	нет данных

Примечание: * – концентрации 25 мг/мл можно использовать для полусинтетических пенициллинов, поскольку они не вызывают раздражения.

оптимальной чувствительности возможно дополнительное проведение прик- и внутрикожного теста с ампициллином, так как перекрёстная реактивность может быть связана с общими боковыми цепями R-группы аминопенициллинов [38]. Всё чаще описываются пациенты с селективной IgE-опосредованной аллергией на пиперациллин-тазобактам и флуклоксациллин [39].

Для исследования побочных реакций на цефалоспорины рекомендуется использовать подозреваемый цефалоспорин, пенициллоил-полилизин, смесь малых детерминант пенициллина и бета-лактамы с аналогичными боковыми цепями [38].

Оптимальные концентрации растворов ЛС, приготовленных из таблетированных или капсулированных ЛС, для прик-теста не определены, как и нет общепринятых рекомендаций относительно используемых растворителей (чаще используется физиологический раствор).

Для пластырного теста тонкоизмельченная таблетка ЛС смешивается с вазелином (вазелиновым маслом, водным раствором) в концентрации от 5% до 30% [37].

Для большинства не бета-лактамовых антибиотиков кожные тесты не стандартизированы, следовательно, при использовании для тестирования высокой концентрации антибиотика могут возникать ложноположительные пробы. Нераздражающие концентрации ЛС в идеале должны быть установлены в исследовании с участием не менее 20 здоровых людей [37]. В таблице 2 приведены концентрации антибиотиков, не обладающие раздражающим действием, рекомендованные для кожного тестирования реакций ЛГЧ замедленного типа в Российской Федерации [39].

Лекарственная провокация

Из-за ограниченной чувствительности отрицательный лабораторный тест и/или кожный тест не исключают гиперчувствительность к ЛС. Лекарственная провокация является «золотым стандартом» и завершающим этапом диагностики *in vivo*, который подтверждает или устраняет диагноз ЛГЧ, позволяет выбрать безопасное ЛС [33].

Показания для проведения. Лекарственная провокация с подозреваемым ЛС проводится пациентам с нетяжёлыми реакциями в анамнезе после получения отрицательных или сомнительных результатов лабораторного и/или кожного тестирования в том случае, если отсутствует альтернативное ЛС, или если его применение менее эффективно и сопряжено с худшим прогнозом заболевания. Лекарственные провокации обычно показаны пациентам, у которых маловероятно наличие аллергии на ЛС, например, при фобических реакциях, при неуверительном в отношении аллергии анамнезе, нехарактерной для ЛГЧ клинической картине предшествующей реакции.

Противопоказания для проведения лекарственной провокации: анафилактический шок, ангионевротический отёк, индуцированный приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, тяжёлые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, AGEC), лекарственные аутоиммунные заболевания (буллёзный пемфигоид, вульгарная пузырчатка, линейный IgA-зависимый буллёзный дерматоз, волчанка), органоспецифические лекарственные поражения (нефрит, гепатит, пневмонит и др.), лекарственные цитопении, лекарственный васкулит [33].

В российских рекомендациях предлагается начинать обследование пациента с ЛГЧ на антибиотики с теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо [40]. Далее при получении отрицательного результата возможно проведение провокационного подъязычного теста с 1/8 (1/4) частью таблетки или 2-3 каплями раствора ЛС в разведении 1:10, которые помещаются на слизистую оболочку полости рта. Через 5-15 мин ЛС удаляется, производится повторный осмотр и контроль уровня артериального давления, числа сердечных сокращений. Данные об информативности подъязычного теста с аллергеном противоречивы и в более поздних методических рекомендациях по диагностике ЛГЧ не приводятся [39].

Протокол проведения. Лекарственная провокация может быть одноэтапной или двухэтапной. При одноэтапной провокации пациенту одномоментно вводится терапевтическая доза ЛС, при двухэтапной провокации – сначала 10-25% от терапевтической дозы, и через 20-30 минут – введение оставшейся дозы. Пациентам с множественной лекарственной аллергией или с множественными субъективными симптомами рекомендована плацебо-контролируемая лекарственная провокация (табл. 3, табл. 4).

Оценка лекарственной провокации. Пробу с ЛС считают положительной, если она приводит к объективным симптомам, характерным для реакций ЛГЧ.

Безопасность лекарственной провокации. В большинстве исследований сообщается о высокой безопасности лекарственной провокации, отсутствии необходимости перевода пациента в отделение интенсивной терапии для лечения реакции, возникшей при тестировании, а также о низкой потребности в адреналине.

Всемирная организация по аллергии считает необходимым проведение дальнейших исследований для определения критериев выбора протокола одноэтапной или многоэтапной лекарственной провокации, конечной накопленной дозы, продолжительности лекарственной провокации (однократная или многократная) [30].

Таким образом, диагноз ЛГЧ до настоящего времени остаётся в значительной мере клиническим. Дополнительно используются аллергологические лабораторные тесты, которые стандартизированы только для некоторых антибиотиков. Кожные тесты и лекарственная провокация требуют специальной подготовки врача, проводятся в условиях повышенной безопасности. Поэтому во многих клинических ситуациях аллергологическое тестирование менее предпочтительно, чем поиск альтернативного ЛС.

Принципы подбора антибиотика пациентам с ЛГЧ

Первым шагом в профилактике повторных ЛГЧ должна быть попытка найти безопасные и эффективные альтернативные лекарства, отказавшись от перекрёстно-реактивных ЛС. Особое внимание уделяется использованию безопасных альтернативных антибиотиков для пациентов с подтверждённой аллергией на пенициллин.

Бета-лактамы

Между бета-лактамами (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) возможна перекрёстная реактивность через основное β -лактамное кольцо, тиазолидиновое (пенициллиновое) или дигидротиазинное (цефалоспориновое) кольцо, а также через боковые цепи R1 или R2 (рис. 2). Цефалоспорины имеют как боковую цепь R1, так и цепь R2, а пенициллины – только R1. Перекрёстная реактивность на цефалоспорины у пациентов с IgE-опосредованной аллергией на пенициллин в значительной степени связана с реакциями на боковые цепи R1, а не на основную бета-лактамную часть молекулы или боковые цепи R2. В таблице 5 представлено разделение бета-лактамов антибиотиков в зависимости от боковых цепей (адаптировано из [33]).

Частота аллергии на цефалоспорины у лиц с аллергией на пенициллин составляет 2%, что существенно меньше по сравнению с более ранними сообщениями о 8% случаев [20]. При назначении цефалоспоринов пациентам с аллергией на пенициллин следует учитывать фенотип предшествующей реакции ЛГЧ – анафилактическая или неанафилактическая, а также была ли подтверждена аллергия на пенициллин с помощью кожных проб и/или провокационной пробы (подтверждённая или неподтверждённая аллергия). Пациентам с неподтверждённой неанафилактической аллергией на пенициллин в анамнезе рекомендовано назначать любой цефалоспорин без тестирования [41]. Пациентам с анафилаксией на пенициллин в анамнезе можно вводить без предварительного тестирования только неперекрёстно-реактивный цефалоспорин. Степень перекрёстной реактивности цефалоспоринов второго, третьего и последующих поколений с пенициллином ниже, чем с цефалоспорином первого поколения. При отсроченных тяжёлых кожных реакциях перекрёстная реактивность, по-видимому, основана на общей боковой цепи R1, но обычно рекомендуется избегать всех бета-лактамов.

Пациенты с селективными аллергическими реакциями на пиперациллин-тазобактам могут

Таблица 2. Концентрации антибактериальных средств для кожного тестирования при реакциях замедленного типа [39]

Лекарственное средство	Внутрикожный тест	Аппликационный тест
Амоксициллин	20 мг/мл	20%
Цефалоспорины	2 мг/мл	20%
Макролиды	0,01 мг/мл	10%
Фторхинолоны	0,02 мг/мл	10%
Сульфаниламиды	Бисептол 0,0096 мг/мл	20%
Тетрациклины	–	10%
Аминогликозиды	0,4 мг/мл	Готовый раствор
Триазолы и имидазолы	Метронидазол 0,05 мг/мл	10%
Амфениколы	–	5%

Таблица 3. Открытый протокол лекарственной провокации при немедленных реакциях ЛГЧ (адаптировано из [33])

Виды провокации и критерии оценки	Доза*	Наблюдение
Одноэтапная провокация	1 таблетка или полная доза перорально / в/в / в/м / п/к	30-60 мин
Двухэтапная провокация	Шаг 1: ¼ таблетки перорально или 1/10 в/в / в/м / п/к дозы	30-60 мин
	Шаг 2: 1 таблетка или полная доза перорально / в/в / в/м / п/к	30-60 мин
Критерии положительной реакции	Крапивница, ангионевротический отёк, экзантема, свистящее дыхание, гипоксия, гипотензия, анафилаксия	
Критерии возможной реакции **	Приливы, рвота, кашель, спазмы в животе, постоянный зуд без сыпи, лихорадка, болезненность в области рта или глаз	
Сомнительные реакции **	Головокружение, тахикардия, субъективно отёк губ/языка, субъективно стеснение в горле, ком в горле, одышка, преходящий зуд без сыпи, головная боль	

Примечание: в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; п/о – перорально; п/к – подкожно; * – можно использовать сравнимую дозировку раствора для приёма внутрь (1/10 часть или полную дозу); ** – показано проведение плацебо-контролируемых проб.

Таблица 4. Открытый протокол лекарственной провокации при нетяжёлых отсроченных реакциях (адаптировано из [33])

Виды провокации и критерии оценки	Доза*	Наблюдение
Одноэтапная провокация	1 таблетка или полная доза перорально	от 60 мин до 2 ч
Двухэтапная провокация	Шаг 1: 1/10 в/в / в/м / п/к дозы	30 минут
	Шаг 2: полная доза перорально / в/в / в/м / п/к	от 60 мин до 2 ч
Другой вариант [§]	Многодневное испытание	Провокация инициирована дома с последующим наблюдением пациента в амбулаторных условиях
Критерии положительной реакции	Лихорадка, крапивница, отёк лица, экзантема, гипоксия, гипотензия, болезненность в области рта, мочеполовой системы или глаз, сыпь	
Критерии возможной реакции**	Изолированная боль в суставах, изменение аппетита, постоянный зуд без сыпи	
Сомнительные реакции**	Головокружение, тахикардия, субъективно отёк губ/языка, стеснение в горле, ком в горле, одышка, преходящий зуд без сыпи, головная боль	

Примечание: в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; п/о – перорально; п/к – подкожно; * – можно использовать сравнимую дозировку раствора для приёма внутрь (1/10 часть или полную дозу); ** – рассмотрите проведение плацебо-контролируемых проб; § – проведение многодневных тестов, когда лечебная доза ЛС вводится ежедневно в домашних условиях в течение 5-10 дней, не поддерживается Американской академией аллергии, астмы и иммунологии.


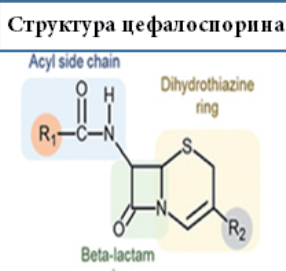

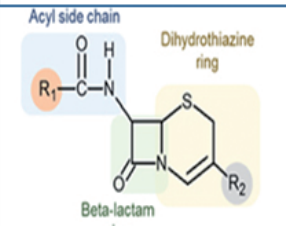
Основные структуры	Бета-лактамы и частота перекрестной реактивности	Перекрестная реактивность, общие боковые цепи (R1)
Бета-лактамное кольцо		Пенициллин (R1) Пенициллин, пенициллин G
Структура пенициллина		Пенициллины и цефалоспорины (R1) <ul style="list-style-type: none"> Амоксициллин и цефадроксил, цефпрозил, цефатризин Ампициллин и цефаклор, цефалексин, цефрадин, цефалоглицин
Структура цефалоспорины		<p>Цефалоспорины (R1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Цефаклор, цефалексин Цефепим, цефтриаксон, цефотоксим, цефподоксим, цефтизоксим Цефтазидим и азтреонам
	<p>Монобактамы</p>  <p>Карбапенемы</p> 	<p>Нет общих боковых цепей Пенициллины и цефалоспорины (R1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Цефазолин

Рис. 2. Структура и частота перекрёстной реактивности пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов (адаптировано из [33])

быть выявлены с помощью кожных проб на пиперациллин-тазобактам и могут переносить другие пенициллины.

Если у пациента в анамнезе аллергия на цефалоспорины, обусловленная их общими боковыми цепями R1, необходимо дополнительное тестирование, выбор которого основан на определении клинического фенотипа ЛГЧ. Пациентам с неанафилактической реакцией на цефалоспорины возможно проведение прямой (без предварительных кожных проб) лекарственной провокации с цефалоспорины с несходными боковыми цепями. Пациентам с анафилактической реакцией на цефалоспорины следует проводить кожные тесты с парентеральными цефалоспорины с неидентичными боковыми цепями R1 и при отрицательном кожном тесте переходить к выполнению лекарственной провокации [29].

Монобактамы не имеют общей перекрёстной реактивности с другими β-лактамами, их можно назначать без предварительного тестирования. Исключением являются азтреонам и цефтазидим, которые имеют боковую цепь R1.

Перекрёстная реактивность между пенициллинами и карбапенемами, цефалоспорины и

карбапенемами, которые не имеют общего класс-специфического кольца и общей боковой цепи R1 или R2, составляет <1% [42]. Поэтому пациентам с аллергией на пенициллин или цефалоспорин в анамнезе можно назначать карбапенемы без тестирования или дополнительных мер предосторожности.

Алгоритм ведения пациентов с ЛГЧ на пенициллины и/или цефалоспорины в анамнезе при необходимости назначения им антибактериальной терапии в ситуации, когда консультация аллерголога не может быть выполнена, представлен в таблице 6.

Сульфаниламиды

Сульфаниламидные антибиотики являются второй наиболее распространённой причиной реакций ЛГЧ на антибиотики после пенициллина [44]. Часто они вызывают лёгкие поражения кожи, опосредованные Т-клетками. Однако сообщается и о трети случаев синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, которые были связаны с приёмом сульфаниламидных антибиотиков [1].

Перекрёстная реактивность между сульфаниламидными антибиотиками и непрото-

Таблица 5. Группы бета-лактамовых антибиотиков с идентичными боковыми цепями

R1-идентичные боковые цепи					
Амоксициллин	Ампициллин	Цефтриаксон	Цефокситин	Цефамандол	Цефтазидим
Цефадроксил	Цефаклор	Цефотаксим	Цефалоридин	Цефоницид	Азтреонам
Цефprozил	Цефалексин	Цефподоксим	Цефалотин		
Цефатризин	Цефрадин	Цефдиторен			
	Цефалоглицин	Цефепим			
		Цефтизоксим			
		Цефменоксим			
R2-идентичные боковые цепи					
Цефалексин	Цефотаксим	Цефуросксим	Цефотетан	Цефаклор	Цефтибутен
Цефадроксил	Цефалотин	Цефокситин	Цефамандол	Лоракарбеф	Цефтизоксим
Цефрадин	Цефалоглицин		Цефметазол		
	Цефапирин		Цефпирамид		

Таблица 6. Алгоритм принятия решений при необходимости проведения срочной антибактериальной терапии пациентам с ЛГЧ на пенициллины и/или цефалоспорины в анамнезе (адаптировано из [31])

Немедленные реакции у пациентов с высоким уровнем риска	Отсроченные реакции у пациентов с высоким уровнем риска	Немедленные или отсроченные реакции у пациентов с низким уровнем риска
Избегайте использования пенициллинов и цефалоспоринов Используйте не бета-лактамовые антибиотики или Используйте карбапенемы или азтреонам ^a по степени опасности ^b после тщательного анализа риска и пользы при ССД/ТЭН или Используйте цефалоспорины третьего / четвертого / пятого поколения путем поэтапной провокации у пациентов, которые реагировали на пенициллины ^b , или пенициллины с боковыми цепями, отличными от боковых цепей соответствующих цефалоспоринов, у пациентов, которые реагировали на цефалоспорины ^b (очень осторожно при ССД/ТЭН)	Избегайте использования всех бета-лактамовых или Используйте цефалоспорины третьего / четвертого / пятого поколения путем поэтапной провокации у пациентов, которые реагировали на пенициллины ^c , или пенициллины с боковыми цепями, отличными от боковых цепей соответствующих цефалоспоринов, у пациентов, которые реагировали на цефалоспорины ^c или Используйте карбапенемы или азтреонам ^{a, c} или Используйте не бета-лактамовые антибиотики	Используйте цефалоспорины третьего / четвертого / пятого поколения у пациентов, которые реагировали на пенициллины, или пенициллины с боковыми цепями, отличными от соответствующих цефалоспоринов, у пациентов, которые реагировали на цефалоспорины или Используйте карбапенемы или азтреонам или Используйте не бета-лактамовые антибиотики

Примечания:

^a – за исключением пациентов, которые испытали реакции на цефтазидим;^b – в случае клинической неудачи без применения β-лактамов;^c – за исключением субъектов, перенёсших тяжелую анафилаксию;

ССД – синдром Стивенса-Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз.

микробными сульфаниламидами отсутствует из-за различий в химической структуре, поэтому их можно безопасно назначать пациентам с аллергией на сульфаниламиды в анамнезе [44].

Исключение – сульфасалазин, который подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием сульфапиридина и приобретает структуру, подобную сульфаметоксазолу.

При необходимости снятия диагноза аллергии на сульфаниламидный антибиотик пациенту с предшествующей реакцией на него в анамнезе проводят одноэтапную или двухэтапную прямую лекарственную провокацию. При нетяжёлой немедленной или отсроченной реакции в анамнезе, давностью более 5 лет может быть проведена одноэтапная лекарственная провокация триметопримом-сульфаметоксазолом, тогда как пациентам с более тяжёлыми реакциями давностью менее 5 лет рекомендуется двухэтапная провокация [33].

Фторхинолоны и макролиды

В 2-3% случаях фторхинолоны являются причиной отсроченных нетяжёлых кожных реакций, перекрёстная аллергическая реактивность среди фторхинолонов наблюдается у 10% пациентов [47]. Фторхинолоны могут вызывать также немедленные реакции, чаще вследствие неспецифической дегрануляции тучных клеток, опосредованной взаимодействием ЛС с поверхностным рецептором MRGPRX2 тучных клеток [46].

Описаны IgE-опосредованные реакции с перекрёстной реактивностью между левофлоксацином и офлоксацином в 50% случаев, между ципрофлоксацином и другими хинолонами в 16,7% случаев [47]. Частота анафилаксии, связанной с фторхинолонами, составляет 1-5 случаев на 100 000 назначений, что сопоставимо с цефалоспоридами, но реже, чем на пенициллины [33].

Реакции ЛГЧ на макролиды встречаются примерно у 1% пациентов и представляют собой отсроченные кожные реакции, анафилактические реакции бывают чрезвычайно редко. Степень перекрёстной аллергической реактивности среди макролидов неизвестна [46].

Предложено использовать 1- или 2-этапную лекарственную провокацию с предполагаемым причинно-значимым фторхинолоном или макролидом при неанафилактических реакциях с давностью более 5 лет без предварительного кожного тестирования. Для пациентов с недавними реакциями лекарственная провокация проводится в два этапа, при этом используется фторхинолон, отличный от того, который вызывал предыдущую реакцию.

Документирование информации после диагностических исследований ЛГЧ

После специализированных исследований врачи-аллергологи должны задокументировать диагноз, название ЛС, эндотип реакции ЛГЧ (аллергическая или неаллергическая), указать

исследования, используемые для подтверждения или исключения диагноза, и ЛС (или группы ЛС), которых следует избегать в будущем. Информация об отмене или подтверждении ЛГЧ должна быть передана другим медицинским работникам. Пациенту или членам его семьи следует предоставить документы с перечнем безопасных альтернативных ЛС, которые могут быть использованы при необходимости.

Десенсибилизация, премедикация

Десенсибилизация – форма индукции временной толерантности к ЛС при ЛГЧ, достигается путём введения постепенно увеличивающихся доз ЛС. Десенсибилизация к ЛС является наиболее эффективным, экономически выгодным или безопасным методом лечения ЛГЧ [30]. Используется десенсибилизация чаще при IgE-опосредованных реакциях, когда отсутствует альтернативное ЛС первой линии терапии. Протоколы десенсибилизации разработаны для бета-лактамов, антибиотиков, ванкомицина, макролидов, фторхинолонов, тетрациклинов, линкозамидов. При гиперчувствительности замедленного типа, опосредованной Т-клетками, десенсибилизация невозможна [46].

При неаллергических (псевдоаллергических) реакциях ЛГЧ, связанных с активацией тучных клеток, проводят премедикацию, используя глюкокортикостероиды и H1-антигистаминные ЛС. Премедикация показана пациентам перед введением ЛС-гистаминолибераторов, к числу которых относятся антибиотики (например, ванкомицин, фторхинолоны), миорелаксанты, химиопрепараты, опиоиды. Может быть использована следующая схема премедикации: за 30 мин – 1 ч до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9% растворе натрия хлорида, дополнительно вводят клемастин 0,1% – 2 мл или хлорапирамин 0,2% – 1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы [40].

Профилактика реакций лекарственной гиперчувствительности

Компетенции врача-специалиста включают маркировку медицинской документации пациента; формирование индивидуальной аптечки пациента для оказания неотложной помощи при тяжёлых реакциях на ЛС; предоставление пациенту ориентировочного списка ЛС, которых следует избегать и списка альтернативных ЛС.

Компетенции врача-аллерголога-иммунолога: идентификация причинно-значимых лекарств

(тесты *in vitro*, *in vivo*), предоставление пациенту ориентировочного списка ЛС, которых следует избегать и списка альтернативных ЛС, проведение десенсибилизации.

Заключение

В настоящее время диагностика ЛГЧ, в том числе на антибиотики, продолжает оставаться сложной проблемой. Не полностью изученные механизмы ЛГЧ, сходная клиническая картина при иммунологических и неиммунологических реакциях на ЛС, отсутствие стандартизированной методологии диагностики и общепринятой тактики ведения пациентов с ЛГЧ усугубляют эту сложность. Подозрение на аллергию на антибиотик редко подтверждается соответствующим тестированием или повторным введением. Ошибочный диагноз ЛГЧ на антибиотики сопряжен с серьёзными последствиями как для пациента, так и для здравоохранения в целом. Несмотря на то, что многие пациенты имеют задокументированную «аллергию» на антибиотики в медицинских картах, большинство из них могут

безопасно их принимать при условии проведения надлежащего обследования. Точная диагностика ЛГЧ позволит контролировать использование альтернативных дорогостоящих антибиотиков и уменьшить ассоциированную заболеваемость и смертность, снизить рост микроорганизмов, резистентных к антибиотикам.

Существует острая необходимость в многоцентровых исследованиях, предназначенных для установления и подтверждения концентрации ЛС для кожных проб, стандартных протоколов тестирования. Мы нуждаемся в новых документах, адаптированных к национальным условиям, которые регламентируют деятельность врачей-аллергологов-иммунологов и других врачей-специалистов по диагностике и профилактике лекарственной гиперчувствительности. Несомненно, полезным будет наше сотрудничество с другими национальными и международными сообществами по вопросам ЛГЧ на пути к повышению безопасности персонифицированной медицины и качества медицинской помощи.

Литература

1. Zhou L., Dhopeswarkar N., Blumenthal K.G., et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. 2016; 71: 1305–1313. DOI: 10.1111/all.12881
2. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(4): 259–273. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002
3. Huang K.G., Cluzet V., Hamilton K., et al. The impact of reported β -lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2018; 67: 27–33. DOI: 10.1093/cid/ciy037
4. May S.M., Motosue M.S., Park M.A. Dapsone is often tolerated in HIV-infected patients with history of sulfonamide antibiotic intolerance. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 831–833. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.011
5. Benkhaial A., Kaltschmidt J., Weisshaar E., et al. Prescribing errors in patients with documented drug allergies: comparison of ICD-10 coding and written patient notes. *Pharm World Sci*. 2009; 31: 464–472. DOI: 10.1007/s11096-009-9300-5
6. Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” overdiagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124(6): 550–557. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.016
7. Anci E., Braun C., Marinosci A., et al. Viral Infections and Cutaneous Drug-Related Eruptions. *Front Pharmacol*. 2021; 10: 11586407. DOI: 10.3389/fphar.2020.586407
8. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., et al. International Consensus (ICON) on drug allergy. *Allergy – Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014; 69(4): 420–437. DOI: 10.1111/all.12350
9. Blumenthal K.G., Lai K.H., Huang M., et al. Adverse and hypersensitivity reactions to prescription nonsteroidal anti-inflammatory agents in a large health care system. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 737–743.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.006
10. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72 (7): 1006–1021. DOI: 10.1111/all.13132
11. Pichler W.J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019; 74(8): 1457–1471. DOI: 10.1111/all.13765
12. Pichler W.J., Beeler A., Keller M., et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol. Int*. 2006; 55(1): 17–25. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181778282
13. Mayorga C., Celik G., Rouzaire P., et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016; 71(8): 1103–1134. DOI: 10.1111/all.12886
14. Baretto R.L., Beck S., Heslegrave J., et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy*. 2017; 72(12): 2031–2034. DOI: 10.1111/all.13226
15. Valent P., Akin C., Arock M., et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012, 157(3): 215–225. DOI: 10.1159/000328760
16. Moreno E., Laffond E., Munoz-Bellido F., et al. Performance in real life of the European network on drug allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2016; 71(12): 1787–1790. DOI: 10.1111/all.13032
17. Blumenthal K.G., Ryan E.E., Li Y., et al. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 329–336. DOI: 10.1093/cid/cix794
18. Picard M., Robitaille G., Karam F., et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: Two systematic reviews and meta-analyses. *J Allergy Clin*

- Immunol Pract. 2019; 7(8): 2722–2738 e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.038
19. Plager J. H., Mancini C.M., Fu X., et al. Pre-Operative Penicillin Allergy Testing in Cardiac Surgery Patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(6): 583–588. DOI: 10.1016/j.anai.2020.03.013
 20. Shenoy E.S., Macy E., Rowe T., et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 2019; 321(2): 188–199. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
 21. Trubiano J.A., Thursky K.A., Stewardson A.J., et al. Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017; 1(65): 166–174. DOI: 10.1093/cid/cix244
 22. Messaad D., Sahla H., Benahmed S., et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 1001–1006. DOI: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009
 23. Romano A., Gaeta F., Valluzzi R.L., et al. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy.* 2014; 69: 806–809. DOI: 10.1111/all.12390
 24. Bourke J., Pavlos R., James I., et al. Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 365–374.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.11.002
 25. Beeler A., Engler O., Gerber B.O., et al. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 455–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.918>
 26. Blumenthal K., Lu N., Zhang Y., et al. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: a population-based matched cohort study. *BMJ.* 2018; 361: k2400. DOI: 10.1136/bmj.k2400
 27. MacFadden D.R., LaDelfa A., Leen J., et al. Impact of reported β -lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 904–910. DOI: 10.1093/cid/ciw462
 28. Blumenthal K.G., Lu N., Zhang Y., et al. Recorded penicillin allergy and risk of mortality: A population-based matched cohort study. *J Gen Intern Med.* 2019; 34(9):1685–1687. DOI: 10.1007/s11606-019-04991-y
 29. Garvey L.H., Ebo D.G., Mertes P.M., et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy – Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019; 74(10): 1872–1884. DOI: 10.1111/all.13820
 30. Alvarez-Cuesta E., Burgaleta R.M., Broyles A.D., et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J.* 2022; 15(6): 100640. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100640
 31. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy – Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020; 75(6): 1300–1315. DOI: 10.1111/vce.14122
 32. Mayorga C., Fernandez T.D., Montañez Maria Isabel., et al. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019; 74(12): 2368–2381. DOI: 10.1111/vce.14061
 33. Khan D.A., Banerji A., Blumenthal K.G. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 1333–1393. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.028
 34. Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова. Клиническая иммунология и аллергология. Минск: Высшая школа, 2019, 495 с.
 35. Padial A., Antunez C., Blanca-Lopez N., et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 822–828. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02961.x
 36. Phillips E.J., Bigliardi P., Bircher A.J., et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1): 66–73. DOI: doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.030
 37. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68(6): 702–712. DOI: org/10.1111/all.12142
 38. Blanca M., Romano A., Torres M.J., et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009; 64: 183–193 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01916.x
 39. Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии (проект). Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Романова Т.С. Москва, 2022 [Электронный ресурс]. Дата доступа: 01.03.2023. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html. 717.html.
 40. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019, 336 с.
 41. Stone C.A., Trubiano J.A., Phillips E.J., et al. Testing strategies and predictors for evaluating immediate and delayed reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.056
 42. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., et al. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019; 393(10167): 183–198. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
 43. Vethody C., Yu R., Keck J.M., et al. Safety, efficacy and effectiveness of delabeling in patients with multiple drug allergy labels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.010
 44. Strom B.L., Schinnar R., Apter A.J., et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med.* 2003; 349(17): 1628–1635. DOI: 10.1056/NEJMoa022963
 45. Blanca-Lopez N., Ariza A., Dona I., et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 560–567. DOI: 10.1111/cea.12099
 46. Macy E., Romano A., David Khan. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(3): 577–586. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.014
 47. Demir S., Gelincik A., Akdeniz N., et al. Usefulness of in vivo and in vitro diagnostic tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to quinolones and in the evaluation of cross-reactivity: a comprehensive study including the latest quinolone gemifloxacin. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9: 347–359. DOI: 10.4168/air.2017.9.4.347

Сведения об авторах

Выхристенко Людмила Ростиславна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики. E-mail: ludros@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6149-6973.
 Выхристенко Кирилл Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК.
 Рыбченко Наталья Сергеевна – заведующий аптекой №110 г. Новополюцка.

Поступила 10.02.2023.