

**Российская ассоциация аллергологов и клинических
иммунологов (РААКИ)**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
АЛЛЕРГИИ**

Москва 2014

Список сокращений

АО - ангиоотек

ЛА – лекарственная аллергия

ЛС – лекарственное средство

МЭЭ – многоформная экссудативная эритема

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПДТ – провокационный дозируемый тест

РБТЛ - реакция бласттрансформации лимфоцитов

ССД – синдром Стивенса-Джонсона

ТЭН – токсический эпидермальный некролиз

DRESS - реакция на ЛС с эозинофилией и системными симптомами

IgE – иммуноглобулин класса E

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

Оглавление

| | |
|---|----|
| 1. Методология | 4 |
| 2. Определение | 6 |
| 3. Профилактика | 6 |
| 4. Скрининг | 7 |
| 5. Классификация | 8 |
| 6. Диагноз | 10 |
| 7. Показания к консультации других специалистов | 19 |
| 8. Лечение | 19 |
| 9. Чего нельзя делать | 20 |
| 10. Когда нужен консилиум | 20 |

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных, научных публикациях.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по лекарственной аллергии (BSACI guidelines for the management of drug allergy, R.Mirakian, P.W.Ewan, S.R.Durham et al., Clinical and Experimental allergy, 39, p.43-61, 2008; International Consensus (ICON) on Drug Allergy, 2014), методические рекомендации для врачей по лекарственной аллергии под редакцией Р.М.Хаитова, 2012.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Табл. 1).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (табл.1). Выделяли 4 уровня достоверности данных - А, В, С и D.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

| Уровень достоверности | | Описание уровней достоверности |
|-----------------------|------------------------------|---|
| A | Высокая достоверность | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. |
| B | Умеренная достоверность | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания (РККИ). |
| C | Ограниченная достоверность | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества РККИ, например, без рандомизации. |
| D | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют. |

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании Рабочей группы, Президиума РААКИ и членов Профильной комиссии в _____ 2014 году. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все

замечания и комментарии экспертов приняты по внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

2. Определение: Лекарственная аллергия (ЛА) – это повышенная чувствительность организма к лекарственному средству (ЛС), в развитии которой участвуют иммунные механизмы.

Учитывая, что клинические проявления ЛА не являются специфичными, то они кодируются соответственно медицинскому коду диагноза заболевания.

Код МКБ-10: L24.4 – Контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами; L27.0 – Лекарственная крапивница, генерализованная; L27.1 – Лекарственная крапивница, локализованная; L50.0 – Аллергическая крапивница; L51 – Многоформная эритема; L51.0 – Небуллезная эритема многоформная; L51.1 – Буллезная эритема многоформная; L51.2 – Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); L51.8 – Другая эритема многоформная; T78.3 – Ангионевротический отек; T80.5 – Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки; T88.6 – Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство; T88.7 – Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты, неуточненная. Также применимы коды нозологий, соответствующих клиническим проявлениям.

3. Профилактика:

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза.
- Избегать полипрагмазию.
- Соответствие дозы ЛС возрасту и массе тела больного.
- Способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции.
- Назначение ЛС строго по показаниям.
- Медленное введение ЛС-гистаминолибераторов (например, ванкомицин, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, некоторые миорелаксанты, химиопрепараты) (С).
- Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями, введением препаратов-гистаминолибераторов рекомендуется проведение премедикации: за 30 минут - 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9%-растворе натрия хлорида; клемастин 0,1%-2 мл или хлоропирамина гидрохлорид 0,2%-1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида

или 5% растворе глюкозы (С).

- Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования и лечебные процедуры с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.

Профилактика повторной аллергической реакции на ЛС:

- Не назначают ЛС и комбинированные препараты его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию (D).

- Не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрёстные аллергические реакции (D).

- Не назначают ЛС, имеющие одно действующее вещество, но выпускаемые под разными торговыми названиями (D).

- На титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и основные клинические проявления (D).

- Необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения.

- Необходимо выдавать пациенту с ЛА паспорт больного аллергическим заболеванием с указанием причинно-значимого ЛС, комбинированных препаратов, их содержащих, и перекрестнореагирующих ЛС (D).

- Проведение десенситизации (в нашей стране этот метод не распространен):

1. при невозможности замены причинно-значимого ЛС при подтвержденной ЛА, протекающей по немедленному типу (С), по замедленному типу (D).

2. при непереносимости аспирина и других НПВС у пациентов с бронхиальной астмой и/или с полипозным риносинуситом, рефрактерным к традиционным методам лечения, а также при необходимости применения этой группы препаратов по абсолютным показаниям (D).

4. Скрининг: не проводится.

5. Классификация побочных реакций на ЛС:

1. Предсказуемые побочные реакции на ЛС: токсичность, передозировка, фармакологическое действие, тератогенное действие и др.
2. Непредсказуемые побочные реакции на ЛС: неаллергическая врожденная гиперчувствительность (или идиосинক্রазия), лекарственная гиперчувствительность, которая подразделяется на аллергическую (ЛА) (табл. 2, 3) и неаллергическую (псевдоаллергия).

Таблица 2. Классификация ЛА в зависимости от механизма развития.

| Тип | Реакции | Клинические проявления | Время развития | ЛС |
|-----|--|---|--|--|
| I | IgE-опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа) | Анафилактический шок Крапивница Ангиоотек Бронхоспазм, ринит, конъюнктивит | от нескольких минут до 60 минут (редко через 1- 6 часов) после последнего приема ЛС | Пенициллины, цефалоспорины, чувствительные к сульфаниламидам, пиразолоны, мышечные релаксанты и др. |
| II | Цитотоксические реакции | Цитопения | Через 5-15 дней после начала приема причинно-значимого ЛС | Метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаинамид и др. |
| III | Иммунокомплексные реакции | Сывороточная болезнь / крапивница Феномен Артюса Васкулит | Через 7-8 дней при сывороточной болезни / крапивнице, феномене Артюса Через 7-21 день после начала приема причинно-значимого ЛС при васкулите | Пенициллины и другие антибиотики, сыворотки, вакцины, сульфаниламиды, пиразолоны, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анестетики и др. |
| IV | Гиперчувствительность замедленного типа | | | |
| IVa | Th1 (ИФН γ) | Экзема Контактный аллергический дерматит | Через 1-21 день после начала приема причинно-значимого ЛС | Пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, металлы и их соединения, фторхинолоны, стрептомицин, противосудорожные препараты и др. |
| IVb | Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5) | Макулопапулезная экзантема DRESS | От 1 до нескольких дней после начала приема причинно-значимого ЛС при МПЭ Через 2-6 недель после начала приема причинно-значимого | |

| | | | | |
|-----|--|--|---|--|
| IVc | Цитотоксические Т-клетки (перфорин, гранзим В, FasL) | Макулопапулезная экзантема, ССД/ТЭН, пустулезная экзантема | ЛС при DRESS Через 1-2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС при фиксированной эритеме Через 4-28 дней после начала лечения при ССД/ТЭН | |
| IVd | Т-клетки (IL-8/CXCL8) | Острый генерализованный экзантематозный пустулез | Как правило, через 1-2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС (но может быть и позже) | |

Таблица 3. Классификация ЛА по клиническим проявлениям.

| | |
|---|--|
| Системные клинические проявления ЛА | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анафилаксия (I тип) 2. Острые тяжелые распространенные дерматозы (IV тип): <ul style="list-style-type: none"> - Многоформная экссудативная эритема - Синдром Стивенса-Джонсона - Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) 3. Сывороточная болезнь (III тип) 4. Системный лекарственный васкулит (III тип) 5. Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром (II и III типы) 6. Лекарственная лихорадка (III и IV типы) 7. Синдром лекарственной гиперчувствительности (до конца не ясен) |
| Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛА | <ol style="list-style-type: none"> 1. Кожные проявления: <ul style="list-style-type: none"> - макулопапулезные экзантемы (IV тип); - крапивница и ангиоотек (I тип, неаллергические механизмы); - аллергический кожный васкулит (III тип); - контактный аллергический дерматит (IV тип); - фиксированная эритема и другие фиксированные токсидермии (IV тип); - Многоформная экссудативная эритема (IV тип); - фотодерматиты (IV тип); - феномен Артюса-Сахарова (III тип); - эксфолиативная эритродермия (IV тип); - узловатая эритема (III тип); - острый генерализованный экзантематозный пустулез (IV тип). 2. Поражения органов дыхания (чаще I и II типы). 3. Поражения системы кроветворения (II и III типы). 4. Поражения органов кровообращения (чаще III и IV типы). 5. Поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (I, II и IV типы). 6. Поражения мочевой системы (III тип). 7. Поражения нервной системы (не ясен). |

6. Диагностика

6.1. Анамнез:

1.1. Правильно собранный фармакологический анамнез (опрос больного и изучение медицинской документации):

- на какой препарат развилась реакция (или какие препараты принимались на момент развития реакции);
- на какой день от начала приема ЛС;
- путь введения препарата;
- через какой промежуток времени после последнего приема ЛС развилась реакция;
- в какой дозе применялся препарат;
- клинические проявления реакции;
- чем купировалась реакция;
- по поводу чего применялся препарат;
- были ли ранее реакции на ЛС;
- принимал ли после реакции препараты из этой группы или перекрестно реагирующие;
- какие препараты принимает и переносит хорошо.

1.2 Аллергологический анамнез: оценка аллергологического статуса самого пациента (наличие атопических заболеваний, спектр сенсибилизации и др.) и семейного аллергологического анамнеза.

1.3 Сопутствующая патология может утяжелять течение реакции, спровоцировать развитие неаллергической гиперчувствительности.

6.2. Физикальное обследование:

Проявления ЛА могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления.

Проявления ЛА с преимущественным поражением отдельных органов (табл.4, 5).

Наиболее часто отмечается поражение кожи.

Таблица 4. Кожные поражения при ЛА.

| Кожные проявления ЛА | Характеристика высыпаний | Причинно-значимые ЛС |
|----------------------------|---|---|
| Макулопапулезные высыпания | Зудящие макулопапулезные высыпания преимущественно на туловище, внезапно появляющиеся через 7-10 дней от начала приема ЛС. Могут трансформироваться в ССД, ТЭН. | Пенициллины, сульфаниламиды, НПВС, противосудорожные препараты. |

| | | |
|-----------------------------------|--|--|
| Крапивница | Волдыри разного размера, различной локализации, единичные или множественные, или сливные, исчезающие бесследно, могут сопровождаться АО. | НПВС, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), рентгеноконтрастные вещества (РКВ), витамины группы В, наркотические анальгетики, пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды. |
| Ангиоотек | Безболезненный при пальпации отек с четкими границами, различной локализации, может сопровождаться крапивницей, кожным зудом. Дифференциальный диагноз с НАО, связанными с нарушениями в системе комплемента (см.ниже). | НПВС, ИАПФ, РКВ, витамины группы В, наркотические анальгетики, пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды. |
| Аллергический васкулит | Петехиальные симметричные высыпания, оставляющие длительную пигментацию, обычно локализующиеся на голених (чаще нижняя треть), лодыжках, ягодицах, руках. Лицо и шея обычно не поражаются. | Сульфаниламиды, барбитураты, соли золота, препараты йода. |
| Контактный аллергический дерматит | Эритема, отек, возможно образование везикул и булл на месте воздействия ЛС. В некоторых случаях возможно распространение воспаления на кожу, которая не контактировала с ЛС. | Неомицин, левомецетин, пенициллин и другие антибиотики, сульфаниламиды, бензокаин и другие эфиры бензойной кислоты, производные этилендиамина. |
| Фиксированная эритема | Рецидивирующие разнообразные высыпания (эритематозные, буллезные, в виде отечных бляшек), разных размеров, с четкими границами, на одном и том же месте, после повторного применения причинно-значимого ЛС, возникающие, как правило, через 2 часа и сохраняющаяся 2-3 недели, оставляющие хроническую поствоспалительную пигментацию. | Барбитураты, сульфаниламиды, тетрациклины, НПВС. |
| Фотодерматиты | Эритематозные высыпания на открытых частях тела, возможно образование везикул, булл. | Препараты местного действия (добавленные к мылу галогенизированные фенольные соединения, ароматические вещества (мускат, мускус, 6-метилкумарин), НПВС, сульфаниламиды, фенотиазины. |
| Феномен Артюса-Сахарова | Местная аллергическая реакция (инфильтрат, абсцесс или фистула), возникающая через 7-9 дней или через | Гетерологичные сыворотки, антибиотики, инсулин. |

| | | |
|--|--|---|
| | 1-2 месяца после введения ЛС. | |
| Эксфолиативная эритродермия | Жизнеугрожающее распространенное (более 50% поверхности кожи) поражение кожи в виде гиперемии, инфильтрации, обширного шелушения. | Препараты золота, мышьяка, ртути, пенициллины, барбитураты, сульфаниламиды. |
| Узловатая эритема | Как правило, симметричные болезненные при пальпации подкожные узлы красного цвета, разного размера, чаще всего локализующиеся на передней поверхности голени. Могут сопровождаться субфебрилитетом, легким недомоганием, артралгиями, миалгиями. | Сульфаниламиды, оральные контрацептивы, препараты брома, йода, пенициллины, барбитураты. |
| Острый генерализованный экзантематозный пустулез | Распространенные стерильные пустулы на фоне эритемы, сочетающиеся с лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, купирующиеся через 10-15 дней после отмены причинно-значимого ЛС. | Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), сульфаниламиды, макролиды, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем), карбамазепин, тербинафин. |

Таблица 5. Поражение других органов и систем.

| Поражение внутренних органов и систем | Клинические проявления | Причинно-значимые лекарственные средства |
|---------------------------------------|---|---|
| Органы дыхания | Ринит, бронхоспазм Бронхоспазм Эозинофильный легочный инфильтрат (синдром Леффлера) Пневмонит | Пиразолоны, ацетилсалициловая кислота и другие НПВС ИАПФ β-блокаторы Сульфаниламиды, пенициллины, НПВС, карбамазепин Цитостатические химиотерапевтические средства, амиодарон, соли золота |
| Система кроветворения | Гемолитическая анемия Тромбоцитопения Агранулоцитоз | Хинидин, рифампицин, стрептомицин, пенициллин, прокаинамид, ибупрофен и пр. Хинидин, сульфаниламиды, производные сульфанилмочевины, тиазидные диуретики, соли золота Сульфаниламиды, сульфасалазин, хинидин, прокаинамид, производные фенотиазина, пенициллины, цефалоспорины, препараты золота |
| Органы кровообращения | Миокардит (крайне редко) | Сульфаниламиды, пенициллины, метилдопа |
| Органы желудочно-кишечного тракта | Гастроэнтероколит Острый гепатит | Пиразолоны, сульфасалазин, карбамазепин и пр. Сульфаниламиды, аллопуринол, изониазид, фенитоин, галотан |

| | | |
|---|---|--|
| | Холестаз Хронический гепатит (редко) | Производные фенотиазина, эритромицин, сульфаниламиды, нитрофурантоин Метилдопа, изониазид, нитрофурантоин |
| Органы мочевыделительной системы (крайне редко) | Гломерулонефрит Острый интерстициальный нефрит | Соли золота, героин, каптоприл, НПВС, пеницилламин Пенициллины и другие β-лактамы, НПВС, рифампицин, сульфаниламиды, каптоприл, метилдопа, циметидин, ципрофлоксацин, аллопуринол |
| Нервная система | Периферические невриты | Соли золота, сульфаниламиды, нитрофурантоин |

Системные поражения при ЛА (табл.6).

Таблица 6. Системные поражения при ЛА.

| Системные поражения при ЛА | Причинно-значимые ЛС |
|---|--|
| Анафилаксия | Антибиотики (чаще пенициллины, цефалоспорины), пиразолоны, чужеродные белки при переливании препаратов крови, местные анестетики |
| Острые тяжелые распространенные дерматозы (Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), Синдром Стивенса-Джонсона (ССД), Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (синдром Лайелла)) | Сульфаниламиды, пенициллины и другие антибиотики, НПВС, противосудорожные препараты |
| Сывороточная болезнь | Гетерологичные сыворотки |
| Системный лекарственный васкулит | Пенициллины, сульфаниламиды, аллопуринол, препараты йода, гидантоины |
| Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром | Прокаинамид, изониазид, хлорпромазин, метилдопа, хинидин |
| Лекарственная лихорадка | Карбамазепин, фенитоин, реже – пенициллины, сульфаниламиды, хинидин |
| Синдром лекарственной гиперчувствительности | Противосудорожные (карбамазепин, фенитоин), фенобарбитал, аллопуринол, салазопирин, дапсон, ламотриджин, ко-тримоксазол, мексилетин, абакавир, невирапин |

Анафилаксия – это серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности. Согласно международным рекомендациям, врач должен подумать об анафилаксии:

1. При остром развитии реакции через несколько минут, часов после введения предполагаемого аллергена (ЛС) и характеризующейся сочетанием двух или более следующих клинических проявлений:

а) Поражение кожи и/или слизистых в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, небного язычка.

б) Респираторные проявления (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия).

в) Внезапное снижение артериального давления (АД) и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, паралича сфинктеров.

г) Персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.

2. Наряду с этим, одним из вариантов течения анафилаксии может служить острое изолированное снижение АД через несколько минут, часов после воздействия известного аллергена (ЛС).

Критерии снижения АД у взрослых и детей различны:

а) Взрослые: систолическое давление ниже 90 мм.рт.ст. или снижение более, чем на 30% от исходного систолического АД.

б) Дети: Следует учитывать, что уровень снижения АД у детей зависит от возраста. -11-17 лет (как у взрослых) – менее 90 мм.рт.ст. или снижение более, чем на 30% от исходного систолического АД;

-1-10 лет – менее $70 \text{ мм.рт.ст} + (2 \times \text{возраст})$ или снижение более, чем на 30% от исходного систолического давления; частота сердечных сокращений у детей старше 3 лет – 70-115 в мин, в 3 года – 80-120 в мин, в 1-2 года – 80-140 в мин;

-1 месяц - 1 год – менее 70 мм.рт.ст. Для этого возраста характерно компенсаторное усиление тахикардии, как эквивалент снижения АД, поэтому первыми признаками тенденции к гипотонии может служить нарастающая тахикардия. Помимо этого, у новорожденных респираторные проявления встречаются чаще, чем гипотензия или шок.

В клинической практике достаточно часто встречаются аналогичные по клинической картине состояния, называемые неаллергической анафилаксией. Лечение аллергической и неаллергической анафилаксии идентично. Разница заключается в том, что анафилактический шок (АШ) протекает более тяжело и имеет более высокую летальность. АШ относится к наиболее тяжелым угрожающим жизни проявлениям анафилаксии на контакт с аллергеном (ЛС), сопровождающейся выраженными гемодинамическими нарушениями, приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии всех жизненно важных органов.

Острые тяжелые распространенные дерматозы

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) характеризуется полиморфными высыпаниями в виде эритемы, «мишеневидных» папул, которые могут прогрессировать до везикулезных и буллезных поражений, на месте которых образуются эрозии.

Высыпания преимущественно локализуются на кистях, стопах, верхних и нижних конечностях, гениталиях, слизистых оболочках.

Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) – это тяжёлая форма МЭЭ, при которой наряду с кожей и слизистыми оболочками отмечают поражение внутренних органов. Характерны распространенные полиморфные высыпания, образование булл и язв на слизистых (двух и более) и коже. Эпидермальный некролиз при ССД составляет менее 10% площади кожного покрова. Отмечается выраженная лихорадка, недомогание.

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) (ТЭН) – это острое, тяжёлое, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся распространенным буллёзным поражением кожи и слизистых оболочек, его характерной чертой является появление эпидермального некролиза (симптом Никольского положительный) более 30% поверхности и эксфолиацией кожи в сочетании с тяжёлой интоксикацией и нарушениями функций всех органов. Как правило, перед развитием ТЭН кожные и слизистые процессы часто проходят стадии от МЭЭ до ССД и заканчиваются распространенным эпидермальным некролизом кожи от 30 до 100% поражения. Временной интервал развития ТЭН может быть от нескольких часов до нескольких дней. В зарубежной литературе выделяют также промежуточное состояние ССД/ТЭН, при котором эпидермальный некролиз составляет 10-30%.

Сывороточная болезнь – это острая аллергическая реакция, развивающаяся по иммунокомплексному механизму, в основном в ответ на введение гетерологичных сывороток. Сывороточноподобные реакции могут развиваться при применении пенициллинов, сульфаниламидов, цитостатиков, НПВС. Симптомы появляются через 1-3 недели после начала лечения. Клинически сывороточная болезнь проявляется высыпаниями (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь), лихорадкой, артралгиями (в основном крупные суставы), лимфаденопатией. Редко встречаются синдром Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия), гломерулонефрит, периферическая нейропатия, системный васкулит. Длительность заболевания составляет от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от тяжести заболевания.

Системный лекарственный васкулит развивается по иммунокомплексному механизму. Проявляется, как правило, симметричной геморрагической сыпью, локализованной на нижних конечностях и крестце, разной по количеству и размерам. Высыпания могут сопровождаться лихорадкой, недомоганием, миалгией, анорексией. В более тяжелых случаях развиваются поражения суставов, почек, желудочно-кишечного

тракта. Более редкими проявлениями являются легочные инфильтраты, периферические неврологические расстройства. При биопсии кожи выявляется некротический васкулит с поражением мелких сосудов.

Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром относится к иммунокомплексным аллергическим реакциям. Клинически напоминает системную красную волчанку, в отличие от которой редко встречается классическая «бабочка» на щеках, дискоидные поражения, язвенные дефекты на слизистой полости рта, феномен Рейно, алопеция, поражения почек и центральной нервной системы, и протекает более благоприятно. Диагноз устанавливается на основе клинических проявлений, выявлении антинуклеарных антител. Клиническое улучшение наступает через несколько дней или недель после отмены причинно-значимого ЛС.

Лекарственная лихорадка развивается по иммунокомплексному или клеточно-опосредованному механизму. В отличие от других лихорадок, у пациента сохраняется относительно хорошее самочувствие на фоне высокой температуры, потрясающих ознобов. Через 2-3 суток после отмены причинно-значимого ЛС лихорадка исчезает. При повторном назначении ЛС лихорадка возобновляется через несколько часов.

Синдром лекарственной гиперчувствительности (DiHS или DHS – drug induced hypersensitivity) или DRESS синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) – это потенциально жизнеугрожающая реакция на ЛС, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами. По механизму развития относится к реакциям IVb типа. Важная роль в развитии этого синдрома отводится реактивации вируса герпеса 6 типа, а также других вирусных инфекций (вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 7 типа). Данный синдром развивается, по одним данным, в период от 3 недель до 3 месяцев после начала лечения, по другим – от 1 до 4 недель. Клинически проявляется кожными высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатитом и другими системными поражениями, лейкоцитозом и выраженной эозинофилией. Симптомы могут продолжаться в течение недель и месяцев после отмены причинно-значимого ЛС.

6.3. Провокационные тесты in vivo (обязательно информированное согласие пациента).

Если перенесенная реакция была тяжелой (анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез) и развилась на фоне применения двух и более групп ЛС, и при этом больной нуждается в безальтернативном применении какого-либо из этих ЛС, то

с помощью консилиума необходимо оценить риск и необходимость проведения тестирования. Консилиум должен состоять из врача аллерголога-иммунолога и других специалистов, выбор которых зависит от причинно-значимой нозологии. Проводить провокационные тесты должен обученный профессиональный персонал.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях аллергологического кабинета (или стационара):

- Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) по А.Д.Адо для диагностики аллергии на антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, НПВС;
- Кожное тестирование.

Диагностическая ценность кожного тестирования при ЛА до конца не определена. Чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования зависят от причинно-значимого ЛС и клинических проявлений перенесенной реакции. При ЛА, развивающейся по немедленному типу, показана достаточно высокая чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования с ограниченной группой ЛС, таких как β -лактамы, мышечные релаксанты, соли платины и гепарины. Но при тестировании с большинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая (В).

Оптимально проводить кожное тестирование через 4-6 недель после перенесенной реакции (D). Виды кожного тестирования выбирают в зависимости от предполагаемого патогенеза перенесенной реакции.

Для диагностики аллергических реакций немедленного типа тестирование проводится в определенном порядке. Сначала постановка прик-теста, при отрицательном результате следующим этапом является внутрикожный тест (предпочтительнее в условиях стационара). Данное тестирование следует проводить с инъекционными формами ЛС. Период оценки результата - от 20 до 60 минут.

Для диагностики аллергической реакции, протекающей по замедленному типу, тестирование проводится в следующем порядке: сначала аппликационный тест, при отрицательном результате которого постановка внутрикожного теста (предпочтительнее в условиях стационара). Период оценки результата - до 72 часов.

Недостатки кожного тестирования при ЛА:

- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛА на ограниченную группу препаратов (в России не зарегистрированы);

- возможность ложноположительных (местное раздражающее действие препаратов на кожу) и ложноотрицательных результатов кожного тестирования;

- не учитывается возможность развития ЛА на метаболиты ЛС.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях стационара по строгим показаниям при невозможности замены препаратами из других групп:

- Подъязычный провокационный тест;

- Провокационные дозируемые тесты (ПДТ) с введением препарата в полной терапевтической дозе являются золотым стандартом для выявления причинно-значимого ЛС (С) и проводятся в условиях стационара с отделением реанимации при невозможности замены ЛС альтернативным. Проведение перорального провокационного теста является более безопасным (D). ПДТ должен проводиться не ранее, чем через 1 месяц после перенесенной реакции (D).

6.4 Лабораторные методы исследования.

В настоящее время для диагностики ЛА используются современные лабораторные методы:

- определение антиген-специфических сывороточных IgE-антител (при аллергических реакциях немедленного типа) для β -лактамов, мышечных релаксантов, инсулина, химопапаина и пр. Отсутствие циркулирующих IgE к ЛС не исключает наличие ЛА (С).

- реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) или тест трансформации лимфоцитов с определением маркеров ранней и поздней активации (при аллергических реакциях замедленного типа) для β -лактамных антибиотиков, хинолонов, сульфаниламидов, противоэпилептических препаратов, местных анестетиков и пр.;

- тесты активации базофилов (CAST (Cellular allergen stimulation test), Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (при аллергических реакциях немедленного типа и неаллергической гиперчувствительности) для β -лактамов, НПВС, мышечных релаксантов и пр.;

- определение уровня сывороточной триптазы и гистамина для диагностики анафилаксии;

- тест Кумбса, гемолитический тест, определение компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов, IgG и IgM, специфических для ЛС при аллергических реакциях II и III типов; чувствительность этих тестов не известна.

- определение генетических маркеров (HLA В*5701 – абакавир, HLA В*1502 – карбамазепин, HLA В*5801 – аллопуринол, HLA А*3101 – карбамазепин). Скрининг пациентов с определением HLA В*5701 снижает риск развития реакции на абакавир (А).

Следует учитывать, что отрицательный результат вышеперечисленных тестов не исключает возможности развития ЛА. При этом возможны ложноположительные результаты (С).

6.5 Дифференциальный диагноз:

Дифференциальная диагностика проводится в зависимости от клинических проявлений:

- При анафилактическом шоке - с другими видами шока и острыми состояниями, сопровождающимися острыми гемодинамическими нарушениями, нарушениями сознания, дыхания (острая сердечная недостаточность, гипогликемия, передозировка ЛС и т.п.).

- При поражениях кожи: на ранних стадиях заболевания - с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.); на поздних стадиях – с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых, системными заболеваниями, буллезным пемфигоидом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилострептодермией, герпетиформным дерматитом Дюринга и пр.

- При АО – с наследственным ангионевротическим отеком, связанным с нарушением в системе комплемента.

7. Показания к консультации других специалистов:

По возможности обязательна консультация врача аллерголога-иммунолога.

Для коррекции патологических процессов, развившихся в процессе аллергической реакции на ЛС, и лечения сопутствующей патологии показаны консультации других специалистов. (убрала перечисление специалистов)

8. Лечение:

1. Немедленная отмена предполагаемого причинно-значимого ЛС и перекрестно-реагирующих ЛС.

2. Лечение проводится в соответствии со стандартами лечения клинических проявлений.

3. При необходимости применения причинно-значимого ЛС по абсолютным показаниям, подтвержденном аллергическом механизме реакции, проводится десенситизация врачом аллергологом-иммунологом в условиях стационара.

9. Чего нельзя делать:

1. Нельзя назначать ЛС, имеющие перекрестно-реагирующие свойства с причинно-значимыми медикаментами.
2. Нельзя выставлять диагноз ЛА только по данным лабораторного обследования.

10. Когда нужен консилиум, состоящий из врача аллерголога-иммунолога и других специалистов с учетом возможности развития полиорганной недостаточности:

1. При тяжелой жизнеугрожающей реакции на введение ЛС.
2. При необходимости коррекции терапии с учетом причинно-значимого ЛС.
3. При необходимости проведения провокационного тестирования с возможным причинно-значимым ЛС после перенесенной тяжелой жизнеугрожающей реакции на ЛС.