

**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.