

- / O. Zimmermann, C. Rodewald, M. Radermacher [et al.] // J. Card. Fail. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P.348—356.
40. *Kindermann, I.* Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
41. *Dickstein, K.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Aug. 27.
42. *De March Ronsoni, R.* The use of Levosimendan for myocardial pathy due to acute Chagas' disease / R. de March Ronsoni, R.V. Feijo, L.H. Melo [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 136, № 2. — P.233—235.
43. *Latva-Hirvela, J.* Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis / J. Latva-Hirvela, V. Kytö, A. Saraste [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 39, № 10. — P.876—882.
44. *Maher, K.O.* B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Disease in Children / K.O. Maher [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P.1484—1488.
45. *Poletaev, A.B.* Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomediciny) / A.B. Poletaev. — M.: MIKLOSH, 2010. — 218 s.
46. *Henke, A.* Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis / A. Henke, N. Jarasch, P. Wutzler // Expert Rev. Vaccines. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P.1557—1567.
47. *Fish, A.E.* Lyme Carditis / A.E. Fish, Y.B. Pride, D.S. Pinto // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P.275—288.

© О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов, 2013

УДК 616-056.3-02:615

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

ОЛЕСЯ ВАЛЕРЬЕВНА СКОРОХОДКИНА, докт. мед. наук, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-392-50-45, e-mail: olesya-27@rambler.ru;

АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ЛУНЦОВ, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог Республиканского центра клинической иммунологии ГАЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия, тел. 8-927-429-24-70, e-mail: lountsov@rambler.ru

Реферат. В обзоре дана клиническая характеристика проявлений гиперчувствительности при применении антибактериальных средств, представлены современные подходы к диагностике лекарственной аллергии.

Ключевые слова: антибактериальные средства, гиперчувствительность, диагностика лекарственной аллергии.

DRUG ALLERGY IN ANTIBIOTICS USING

OLESYA V. SKOROKHODKINA, ALEKSEY V. LUNTSOV

Abstract. Clinical characteristics of symptoms of hypersensitivity in antibiotics using and modern approaches to the diagnosis of drug allergy are given in the review.

Key words: antibiotics, hypersensitivity, drug allergy diagnosis.

Аллергические реакции или реакции гиперчувствительности на антибактериальные препараты — это иммунологический ответ на антибиотик или его метаболиты, приводящие к развитию клинически значимых нежелательных реакций. Для этих реакций, так же как и для других аллергических реакций, характерны следующие черты:

1. В их основе лежат иммунологические механизмы.
2. Реакции встречаются у относительно небольшого количества больных.
3. Возникают после предшествующего контакта с данным антибактериальным препаратом или препаратом с подобным химическим строением.
4. Развиваются быстро при повторном введении аллергена.

Большинство иммунологически опосредованных реакций возникают на метаболиты антибактериальных препаратов. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) реже вызывают сенсibilизацию, по сравнению с длительным парентеральным применением антибиотиков в высоких дозах. Следует иметь

в виду, что частые повторные курсы антибактериальной терапии с большей вероятностью могут привести к развитию аллергических реакций, нежели чем курсы терапии, разделенные временным промежутком в несколько лет. Играет роль и путь введения антибиотика. Так, наибольший риск формирования сенсibilизации имеет местное применение препарата, несколько в меньшей степени индуцирует сенсibilизацию парентеральный путь введения. Пероральный путь введения антибиотика является менее реактогенным в плане индукции лекарственной аллергии, хотя, безусловно, такая возможность не исключается. Кроме того, существует целый ряд заболеваний, при которых частота аллергических реакций на антибиотики возрастает. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина (50—80%) и ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развиваются явления бронхоспазма как проявление лекарственной аллергии

на антибактериальные лекарственные средства. При этом существует мнение, которое подтверждается практикой, что наличие atopических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит и др., не является фактором риска развития аллергических реакций на антибиотики. В то же время необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с atopией могут протекать более тяжело [1, 2, 3, 4].

Факторами риска формирования аллергической реакции со стороны больного являются генетические и конституциональные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих проявлений лекарственной аллергии. Следует отметить, что лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых.

Аллергические реакции на антибиотики, как и лекарственная аллергия на другие лекарственные средства, может быть классифицирована по четырем типам аллергических реакций (классификация по Джеллу и Кумбсу). Кроме того, существует классификация, которая также учитывает тип реакции, время развития, а также клинические проявления ЛА (таблица) [1].

Безусловно, наиболее грозным осложнением терапии антибиотиками является анафилактическая реакция. **Анафилаксия** — острая, развивающаяся в течение 5—30 мин после применения антибактериального препарата, опасная для жизни реакция, для которой характерны диффузная эритема, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, аритмии и др. Термин «анафилаксия» применяется для IgE-опосредованных аллергических реакций, а для реакций с подобной клинической картиной, без иммунологического механизма (псевдоаллергических), применяется термин «анафилактоидные» реакции. Наиболее частой причиной развития анафилаксии является пенициллин, который дает до 75% летальных исходов вследствие анафилактических реакций.

К немедленному и/или ускоренному вариантам реакций относят **крапивницу и ангиоотек (отек Квинке)**. Крапивница и ангиоотек являются одними из наиболее распространенных проявлений лекарственной аллергии. Среди антибактериальных препаратов самой частой причиной развития крапивницы является пенициллин [1, 2]. Симптоматика со стороны кожи обычно развивается в течение нескольких часов после

применения препарата (в случае предшествующей сенсibilизации) и быстро исчезает после его отмены. Хроническая крапивница (длительностью более 6 нед) может сохраняться и после прекращения приема антибиотика, вызвавшего реакцию. Для выяснения этиологической роли антибиотика в формировании реакции можно использовать кожные аллергические пробы. Однако ряд препаратов (полимиксин, ципрофлоксацин и др.) может вызывать крапивницу без вовлечения IgE, путем активации комплемента или прямого действия на тучные клетки (псевдоаллергический механизм) — в этом случае кожные пробы обычно неинформативны.

Из поздних генерализованных проявлений лекарственной аллергии на антибиотики следует выделить **сывороточноподобный синдром (СС)**. В классическом варианте сывороточная болезнь развивается при введении белков (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.п.). Поэтому реакции, аналогичные по клинической картине сывороточной болезни, но развивающиеся при назначении низкомолекулярных соединений, какими являются в том числе и антибиотики, принято обозначать как СС. В этом случае в качестве антигена выступает комплекс гаптена с эндогенным белком. Основной механизм развития СС связан с образованием иммунных комплексов и с последующей их фиксацией в органах-мишенях, активацией комплемента и цитотоксических клеток. К антибактериальным препаратам, наиболее часто являющимися причиной сывороточноподобного синдрома, относят β-лактамы, сульфаниламиды и стрептомицин [2, 3, 19]. Обычно СС развивается на 7—21-е сут от начала применения антибиотика. Если пациент получал антибактериальный препарат ранее, первые проявления могут возникнуть уже через несколько часов. Среди клинических симптомов наиболее часто отмечается лихорадка и недомогание (100%), крапивница (90%), артралгия (50—70%), лимфоаденопатия, поражение внутренних органов (50%). Сывороточноподобный синдром часто разрешается самостоятельно после отмены антибиотика, по мере элиминации из организма иммунных комплексов [4].

Еще одним вариантом поздних аллергических реакций является **лекарственная лихорадка (ЛЛ)**. Возникновение лекарственной лихорадки, как правило, совпадает по времени с назначением антибактериального препарата, а после его отмены она исчезает, если

Классификация аллергических реакций на антибиотики по времени их развития

Тип реакции	Время развития, ч	Клиническое проявление	Примечание
Немедленные	0—1	Анафилаксия Крапивница/отек Квинке Ларингоспазм Отек гортани Гипотензия	При аллергии на пенициллин. Часто обусловлены сенсibilизацией к минорным детерминантам. Часто обусловлены уже существующими IgE
Ускоренные	1—172	Крапивница/отек Квинке Отек гортани Ларингоспазм	Часто обусловлены вновь синтезированными IgE. При аллергии на пенициллин. Часто обусловлены сенсibilизацией к главной детерминанте
Поздние	> 72	Кореподобная сыпь Интерстициальный нефрит Гемолитическая Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Сывороточноподобный синдром Лекарственная лихорадка Синдром Стивенса—Джонсона	Как правило, механизм развития не связан с IgE

нет других причин, объясняющих ее возникновение. ЛЛ может быть единственным проявлением лекарственной аллергии. Патогенез ЛЛ окончательно не установлен, наиболее вероятным является иммунокомплексный механизм развития осложнения. Не исключается и вклад в формирование ЛЛ цитокинов, которые вырабатываются активированными клетками, в ходе иммунного ответа. Наиболее часто лекарственную лихорадку вызывают β -лактамы, сульфаниламиды, стрептомицин, ванкомицин, хлорамфеникол. У госпитализированных пациентов частота возникновения ЛЛ может составлять до 10%. Как правило, ЛЛ возникает на 6—8-е сут от начала терапии АП и почти всегда разрешается спустя 48—72 ч после его отмены. Однако при повторном применении препарата ЛЛ может возникать значительно быстрее — в течение нескольких часов. Лихорадка может достигать значений 39,0—40,0°C, при этом типичной температурной кривой не существует. Наиболее специфическим симптомом ЛЛ является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений и выраженности лихорадки). Нередко она сопровождается эозинофилией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ, тромбоцитопенией и высыпаниями, которые сопровождаются зудом. Специфической терапии ЛЛ не требуется, необходима немедленная отмена антибактериального препарата, вызвавшего ее развитие [1, 4].

К поздним проявлениям лекарственной аллергии на антибиотики относится и *макулопапулезная или кореподобная сыпь*, которая является одним из самых частых проявлений лекарственной аллергии, чаще возникает при применении полусинтетических пенициллинов и сульфаниламидов. Обычно высыпания локализуются симметрично, проявляются в виде эритематозных пятен и папул, имеющих тенденцию к слиянию, которые редко поражают ладони и подошвы. Сыпь часто возникает на конечностях или местах наибольшего давления. Высыпания обычно развиваются в течение первой недели применения антибактериального препарата, могут исчезать самостоятельно, даже при продолжении его применения. Сыпь не всегда возникает при повторном применении антибиотика, вызвавшего ее впервые. Тем не менее в редких случаях высыпания могут прогрессировать вплоть до развития генерализованной эритродермии или эксфолиативного дерматита. Поэтому при возникновении сыпи рекомендуется прекратить прием антибактериального лекарственного средства.

Контактный аллергический дерматит (КАД) — наиболее типичное проявление аллергической реакции замедленного типа при нанесении антибиотиков на кожу. Для него характерно наличие зуда, эритемы, везикулезных и макулопапулезных высыпаний, а в случае хронического течения — инфильтрации и лихенизации. Сенсибилизация обычно развивается в течение 5—7 дней, но если антибиотик или другие, сходные по химическому строению препараты, применялись ранее (местно или системно), то КАД может развиваться через 24 ч. Наиболее частой причиной развития КАД является неомидин.

Таким образом, знание основных клинических проявлений лекарственной аллергии на антибиотики позволяет своевременно заподозрить диагноз, отменить «виновный» препарат и предотвратить тяжелые последствия.

Среди различных групп антибактериальных препаратов *пенициллин и другие β -лактамы анти-*

биотики заслуживают особого внимания, прежде всего, в связи с широким их применением в практике и частотой развития лекарственных осложнений. Около 10% госпитализированных больных указывают на наличие у них аллергической реакции на пенициллин. В то же время обследование этих больных на предмет наличия у них лекарственной аллергии указывает на отсутствие сенсибилизации. Подобные ошибки в диагностике лишают больного возможности приема высокоэффективной группы лекарственных препаратов. Согласно данным литературы, вероятность развития сенсибилизации к β -лактамам антибиотикам после курса лечения составляет около 2%. Атопическая конституция не повышает риска формирования гиперчувствительности к пенициллину, однако если сенсибилизация приобретена, вероятность развития тяжелых анафилактических реакций, в том числе угрожающих жизни, существенно увеличивается. В то же время имеются сведения, что сенсибилизация к пенициллину у пациента ежегодно снижается примерно на 10%, а у 78% пациентов через 10 лет кожные пробы на пенициллин становятся отрицательными. В связи с этим можно подвергнуть сомнению факт наличия лекарственной аллергии на пенициллин как диагнозе, сопровождающем пациента всю жизнь и исключающем применение антибиотиков этой группы. Однако, учитывая риск развития тяжелых анафилактических реакций при применении пенициллина у данной группы больных, эти сведения требуют дальнейшего уточнения и проведения серьезных исследований.

У больных с предшествующими реакциями на пенициллин в 4—6 раз выше риск развития реакций на другие β -лактамы антибиотики в последующем. Применение препаратов этой группы приводит к развитию острых аллергических реакций примерно у двух третей больных с аллергией на пенициллин, в том числе в 5—10% случаев — к анафилактическому шоку, завершающемуся в 0,2—0,5% случаев летальным исходом.

Поскольку в основе структуры и природного пенициллина G, и полусинтетических пенициллинов лежит ядро в виде 6-аминопенициллановой кислоты, между ними возможны перекрестные реакции, что может привести к развитию клиники лекарственной аллергии при их применении у сенсибилизированного больного. Однако существуют исследования, показывающие довольно высокую частоту (18,7%) развития аллергической реакции в виде высыпаний различного характера при использовании ампициллина у пациентов с отрицательными кожными пробами на пенициллин и хорошей переносимостью последнего. Вероятно, это связано с гиперчувствительностью к боковым цепям молекул антибиотиков, которые у этих лекарственных средств различаются. Тем не менее назначение полусинтетических пенициллинов при подозрении на лекарственную аллергию к пенициллину у больного должно быть строго обосновано.

Кроме полусинтетических пенициллинов β -лактаманное кольцо присутствует в структуре цефалоспоринов, но вместо пятичленного тиазолидинового кольца в цефалоспоридах представлено шестичленное кольцо дигидротиазина. В связи с этим возможность развития перекрестных реакций между этими группами лекарственных препаратов также не исключена. Согласно данным литературы, введение цефалоспоринов больным с аллергией на пенициллин в анамнезе приводило

к развитию реакций у 5,6% больных с положительными результатами кожных проб на пенициллин, тогда как при негативном результате тестирования с пенициллином — лишь в 1,7% случаев [5, 6, 7].

Исследования о распространенности первичной аллергии на цефалоспорины немногочисленны. Считают, что при формировании иммунного ответа на цефалоспорины определяющая роль принадлежит антителам, взаимодействующим со специфическими боковыми цепями, а не с общей кольцевой структурой. Именно это может служить причиной низкой перекрестной реактивности внутри группы цефалоспоринов, имеющих общее структурное ядро, но различающихся по боковым цепям. Это может объяснить и факт низкой перекрестной реактивности цефалоспоринов и пенициллинов, основу структуры которых также составляет β -лактамное кольцо, но боковые цепи не имеют общих антигенных детерминант.

Карбапенемы, монобактамы и карбацефемы (локарарбеф) относятся к трем новым классам антибиотиков, в структуру которых также входит β -лактамное кольцо. При этом следует подчеркнуть, что между пенициллином и имипенемом отмечена выраженная перекрестная реактивность, что исключает применение этой группы препаратов у больных с аллергией на пенициллин. В свою очередь азтреонам является слабым иммуногенным антибиотиком, он, как правило, хорошо переносится больными с лекарственной аллергией на пенициллин и другие β -лактамы антибиотиков. Наконец, к β -лактамам антибиотикам относится и клавулановая кислота, которая обладает слабой антибактериальной активностью, но является мощным ингибитором β -лактамаз (часто комбинируют с амоксициллином). Имеются отдельные сообщения о возникновении острой аллергической реакции, связанной с применением клавулановой кислоты [7].

При лекарственной аллергии на пенициллин альтернативу β -лактамам антибиотикам могут составить **макролиды**. Однако необходимо помнить, что они сами также могут быть индукторами аллергических реакций, хотя достаточно редко. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются не чаще, чем в 0,5—1,0% и проявляются в виде кожных форм — крапивницы и макулопапулезных экзантем [22]. При использовании **фторхинолонов** АР возникают у 0,4—2,2% пациентов. Имеются данные, что применение фторхинолонов сопровождается повышением риска разрыва ахиллова сухожилия, что характерно для всех препаратов этой химической группы [23]. Тетрациклины также обладают относительно низким индексом сенсibilизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина. А при применении **аминогликозидов** аллергические реакции развиваются крайне редко, однако не исключена манифестация псевдоаллергических реакций.

Основные проявления лекарственной аллергии, индуцируемой **рифампицином**, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. А введение **ванкомицина** в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток и, как следствие, развитие анафилактикоидных реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом «красного человека» [16, 24].

Таким образом, многообразие клинических проявлений, тяжесть течения, гетерогенность патогенетических механизмов ПЛР остро ставят проблему дифференциальной диагностики этих осложнений медикаментозной терапии, так как правильно поставленный диагноз определяет дальнейшую тактику лекарственной терапии и в конечном счете определяет исход основного заболевания.

В то же время следует признать, что, несмотря на значительное количество информационного материала по диагностике лекарственной аллергии, нет ни одного метода как *in vivo*, так и *in vitro*, который бы позволил врачу достаточно достоверно и без всякой опасности для больного поставить этиологический диагноз лекарственной аллергии.

Все существующие в настоящее время диагностические методы можно подразделить на три группы:

I. Аллергологический и фармакотерапевтический анамнез.

II. Тесты *in vivo*.

III. Тесты *in vitro*.

Анамнез. Тщательно собранный аллергологический и фармакотерапевтический анамнез (анамнез на предмет переносимости лекарственных средств) имеет основное значение в диагностике лекарственной аллергии. Он позволяет выделить больных группы риска, а также определить показания для дальнейших исследований другими методами. При сборе фармакотерапевтического анамнеза необходимо выяснить у больного следующие данные:

1. Выявить не характерные для заболевания признаки, по поводу которого назначено лечение, объективные и субъективные признаки, которые могут быть обусловлены введением лекарственного средства. В последующем *клиническую картину реакции необходимо зафиксировать в медицинской документации*.

2. Получить информацию о всех лекарственных средствах, принимавшихся больным в течение последнего месяца, а также о наблюдавшихся ранее реакциях на лекарства.

3. Оценить интервал времени между приемом подозреваемого лекарственного средства и проявлением клинических признаков реакции (наличие или отсутствие периода сенсibilизации). Если больной ранее не был сенсibilизирован к препарату или перекрестно реагирующему лекарственному средству, этот интервал редко бывает меньше недели. Для большинства медикаментов реакции обычно возникают в течение 1 мес после начала терапии.

4. Большое значение в формировании лекарственной аллергии имеет генетическая детерминированная предрасположенность к развитию аллергии и наличие сопутствующих заболеваний.

5. Причиной сенсibilизации может быть профессиональный контакт с лекарственными препаратами на фармацевтических производствах, в аптеках, медицинских и ветеринарных лечебных учреждениях.

Важно подчеркнуть, что при анализе данных фармакотерапевтического анамнеза необходимо учитывать возможность перекрестного реагирования различных медикаментозных средств за счет наличия в их структуре схожих антигенных детерминант.

Таким образом, детально собранный фармакотерапевтический анамнез позволяет не только своевременно заподозрить развитие лекарственной аллергии, составить определенное представление об аллергене,

сформулировать предварительный диагноз, но и правильно обосновать последующие этапы специфического обследования пациента.

Несмотря на большие успехи, достигнутые лабораторной диагностикой, мы еще далеки от того, чтобы достоверно диагностировать лекарственную аллергию при помощи тестов. Трудности разработки оптимальных и достоверных лабораторных тестов могут иметь разные причины. Как уже отмечалось, истинным аллергеном часто является неизвестный метаболит, а не нативный препарат. Процесс сенсибилизации может привести к образованию различного вида антител или сенсибилизированных лимфоцитов. Каждый из тестов только тогда информативен, когда его принцип адекватен иммунному механизму. Кроме того, не на всех стадиях развития реакции можно обнаружить антитела. Кроме того, непосредственно после манифестации аллергической реакции результаты тестов, как правило, отрицательны.

Таким образом, многообразные формы иммунного ответа, индуцируемые лекарственными средствами, отсутствие соответствующих антигенов (диагностических форм лекарственных аллергенов), связанных, в том числе, с метаболическими изменениями лекарственных средств в организме, препятствуют разработке приемлемых для клиники диагностических тестов, выполняемых *in vivo* и *in vitro*. Для практики важен вывод, что отрицательный результат теста не исключает аллергической реакции в последующем, а положительный не всегда свидетельствует о ней [1, 2, 3, 12].

Вторую группу составляют *тесты in vivo*, которые предполагают постановку кожных и провокационных проб. Отношение различных авторов к вопросу о диагностической ценности метода кожного тестирования весьма разноречно: некоторые из них категорически отрицают возможность применения кожных проб для диагностики лекарственной аллергии, основываясь на том, что введение в кожу самых минимальных количеств лекарства у сенсибилизированных больных может вызвать очень быструю и тяжелую анафилактическую реакцию. Другие авторы считают кожные и провокационные пробы основными методами диагностики лекарственной аллергии.

Большинство же авторов, признавая некоторые недостатки кожного тестирования, считают целесообразным применение этого метода в диагностике лекарственной аллергии [1, 20]. Кожные пробы позволяют выявить риск развития анафилактической реакции преимущественно в отношении высокомолекулярных веществ, несущих множество антигенных детерминант (иммунные сыворотки, гормоны, ферменты, вакцины и т.д.). Тестирование с низкомолекулярными ЛС наиболее значимо в оценке IgE-опосредованных реакций на β-лактамы антибиотики, а также для определения IgE-антител, специфичных миорелаксантам, аминогликозидам и сульфаметоксазолу.

Несомненным преимуществом метода кожного тестирования является простота методики, быстрота получения результатов, возможность выполнения в любом клиническом учреждении, но ценность информации значительно снижается в связи с отсутствием искусственных метаболитов медикаментов, являющихся индукторами лекарственной реакции. Это приводит к увеличению частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Тем не менее положительные кожные тесты являются достаточным основанием для того, чтобы пациент был отнесен в

группу риска развития анафилактической реакции. Для высокомолекулярных лекарств, которые имеют множественные антигенные детерминанты, такие как чужеродные сыворотки, гормоны, ферменты, яды, белоксодержащие вакцины, положительные кожные тесты особо указывают на риск развития немедленных аллергических реакций.

Таким образом, метод кожного тестирования имеет важное значение в диагностическом алгоритме лекарственной аллергии. Однако при трактовке результатов кожных проб необходимо помнить, что положительные кожные пробы, как правило, указывают на наличие сенсибилизации к аллергену, что не говорит однозначно о ее клинических проявлениях. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсибилизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии клиники аллергической реакции. Только при совпадении результатов кожных проб с данными анамнеза и клиникой лекарственной аллергии их положительный результат можно считать дополнительным критерием, подтверждающим диагноз лекарственной аллергии. Кроме того, следует помнить, что постановка кожных проб имеет ряд противопоказаний:

1. Острые проявления аллергической реакции.
2. Острый период другого заболевания, имеющего среднетяжелое или тяжелое течение.
3. Беременность и период лактации.

В указанных ситуациях следует прибегать к другим диагностическим тестам, в первую очередь лабораторным методам *in vitro* [1, 2, 3].

В Государственном научном центре РФ «Институт иммунологии» ФМБА небезуспешно и без осложнений применяют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo*, предложенный академиком АМН СССР А.Д. Адо, разработанный Г.П. Бондаревой. Для диагностики лекарственной аллергии этот тест используется с 1980 г. Согласно современным клиническим рекомендациям по аллергологии, это единственный тест, доступный для любого медицинского учреждения, не требующий дорогостоящего оборудования, который может проводиться как в стационаре, так и в поликлинике [1, 25].

Принцип метода сводится к подсчету в камере Горяева числа лейкоцитов в изотоническом растворе хлорида натрия после полоскания полости рта: первая порция раствора не содержит лекарства, во второй растворяется лекарственный препарат в специально подобранной дозе, затем проводятся еще два полоскания через 15 и 30 мин и подсчитывается число лейкоцитов в последней порции. Тест считается положительным, если число лейкоцитов снизилось на 30% и более.

Оценивая диагностическую эффективность этого метода, ТТЕЭЛ *in vivo* выделяют как информативный, достоверный и простой в исполнении тест. Отмечается высокая корреляция вышеописанного метода с результатами кожных проб, а также с некоторыми тестами *in vitro* [25].

В свою очередь, тесты *in vitro* для определения лекарственной гиперчувствительности имеют очевидные преимущества, так как позволяют избежать каких-либо осложнений у больного при их постановке. Однако их достоверность сомнительна в связи с отсутствием специальных форм аллергенов для постановки *in vitro*. В этой группе есть методы, направленные на выявление IgE-опосредованных реакций, а также IgG-, IgM-опосредованных, клеточно-опосредованных

реакций. Если выявление лекарственно-специфических IgE обычно считается важным, то наличие других лекарственно-специфических классов иммуноглобулинов или клеточно-опосредованной гиперчувствительности слабо коррелирует с клинической картиной лекарственной аллергии. Тем не менее согласно национальному руководству по аллергологии и иммунологии (2009), для диагностики лекарственной аллергии выделяют несколько наиболее эффективных методов лабораторной диагностики атопических, иммунокомплексных реакций и реакций замедленного типа [25].

Тесты для диагностики атопических реакций:

1. Тесты высвобождения гистамина из базофилов (прямой и непрямой тест Шелли).

2. Определение уровня цистеиновых лейкотриенов методом РИА и ИФА.

3. Определение IgE-антител к лекарственным препаратам методом РИА или ИФА.

4. Определение аллерген-специфических IgG и IgM при аллергических реакциях II типа (иммунные цитопении) проводят с помощью:

- реакции преципитации в агаре;
- пробы Кумбса;
- теста связывания комплемента.

Тесты для диагностики иммунокомплексных реакций:

1. Определение содержания комплемента и его компонентов методами ИФА, радиальной иммунодиффузии.

2. Определение циркулирующих иммунных комплексов.

Тесты для диагностики аллергических реакций замедленного типа:

1. Тест трансформации лимфоцитов (при аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда, сульфаниламидам, карбамазепину, НПВС).

2. Тест торможения миграции макрофагов.

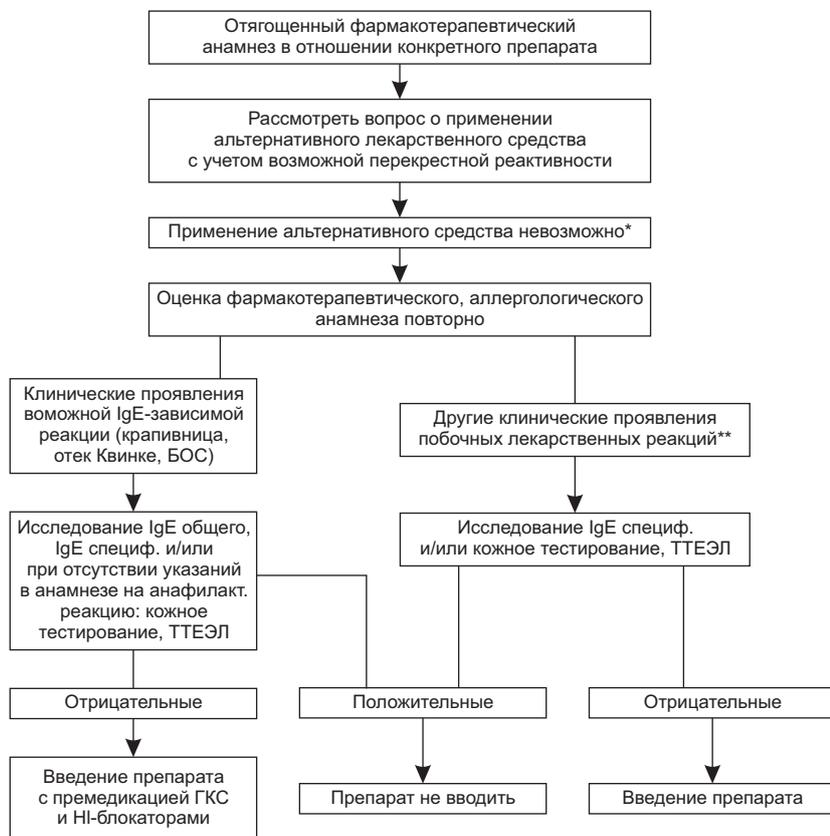
3. Тесты по идентификации маркеров клеточных мембран.

4. Тесты цитотоксичности лимфоцитов (при аллергии на сульфаниламиды).

5. Тесты для определения микросомальной продукции антител, вызванной лекарственными средствами, с использованием иммуноблотинга (при аллергии к галотану, противосудорожным препаратам, сульфаниламидам).

Тем не менее, несмотря на достаточно широкие возможности в плане диагностики лекарственной аллергии и наличие информативных диагностических тестов, следует признать, что оптимальным решением для врача при указаниях в анамнезе на наличие аллергической реакции на лекарственное средство служит назначение *альтернативного препарата с аналогичными фармакологическими свойствами, но относящегося к структурно отличной группе химических веществ*.

Таким образом, проведение антибактериальной терапии сопряжено с риском развития лекарственных осложнений, однако знание клинической фармакологии применяемых препаратов, факторов риска развития ПЛР при их применении и клинических проявлений побочного действия лекарств позволит врачу избежать нежелательных реакций, а своевременная и адекватная диагностика уже возникших лекарственных осложнений правильно сформулировать дальнейшую тактику лечения пациента (*рисунок*).



Алгоритм применения антибактериальных средств у больного с отягощенным фармакотерапевтическим анамнезом

Примечание: *рассмотреть вопрос о консультации аллерголога-иммунолога; **при клинических проявлениях острых токсикоаллергических реакций (синдром Лайелла и др.), поражении внутренних органов (гепатит, нефрит) препарат не вводить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственная аллергия: метод. рекомендации для врачей // под ред. акад. Р.М. Хаитова. — Фармарус принт медиа, 2012. — 75 с.
2. *Thong, B.Y.* Update on the management of antibiotic allergy / B.Y. Thong // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010. — Vol. 2 (2). — P.77—86.
3. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity / B.Y. Thong, R. Mirakian, M. Castells [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2011. — Vol. 4 (12). — P.257—270.
4. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gómez, M.J. Torres, C. Mayorga, [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2012. — Vol. 4(5). — P.251—263.
5. *Pichichero, M.E.* Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift / M.E. Pichichero // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 57(suppl. 3). — P.13—18.
6. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review / J.D. Campagna, M.C. Bond, E. Schabelman, [et al.] // *J. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 42 (5). — P.612—620.
7. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? / J. Frumin, J.C. Gallagher // *Ann. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 43 (2). — P.304—315.
8. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity / S.R. Knowles, A.M. Drucker, E.A. Weber [et al.] // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (7). — P.1191—1200.
9. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / S.B. Meropol, A.R. Localio, J.P. Metlay // *Ann. Fam. Med.* — 2013. — Vol. 11(2). — P.165—172.
10. *Liu, H.H.* Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin / H.H. Liu // *Drug. Saf.* — 2010. — Vol. 1, № 33(5). — P.353—369.
11. A case of levofloxacin-induced anaphylaxis with elevated serum tryptase levels / J.H. Lee, W.Y. Lee, S.J. Yong [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2013. — Vol. 5 (2). — P.113—115.
12. Practical management of antibiotic allergy in adults / A. McLean-Tooke, C. Aldridge, C. Stroud [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64 (3). — P.192—199.
13. Diagnosis of immediate hypersensitivity to β -lactam antibiotics can be made safely with current approaches / G.E. Celik, Ö. Aydin, F. Dogu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 157 (3). — P.311—317.
14. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams / M. Blanca, A. Romano, M.J. Torres [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64 (2). — P.18—193.
15. Red man syndrome adverse reaction following intravenous infusion of cefepime / G. Panos, D.C. Watson, M. Sargianou [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56 (12). — P.6387—6388.
16. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? / T. Bauters, B. Claus, P. Schelstraete [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* — 2012. — Vol. 34 (1). — P.13—16.
17. Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Harr, L.E. French // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2012. — Vol. 97. — P.149—166.
18. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials / P. Lagacé-Wiens, E. Rubinstein // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2012. — Vol. 11(3). — P.381—399.
19. Serum sickness like reaction in an 11-year-old boy / D.T. O'Keefe, R. Cooke // *Ir. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 180(2). — P.605—606.
20. Overview of penicillin allergy / C. Chang, M.M. Mahmood, S.S. Teuber [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 43 (1—2). — P.84—97.
21. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system / P.R. Criado, J. Avancini, C.G. Santi [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P.577—882.
22. Macrolides allergy / L. Araújo, P. Demoly // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (27). — P. 2840—2862.
23. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-López, I. Andreu, M.J. Torres // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 11 (4). — P.285—291.
24. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics / W. Chantachaeng, L. Chularojanamontri, K. Kulthanan [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* — 2011. — Vol. 29 (3). — P.284—289.
25. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 649 с.

REFERENCES

1. Lekarstvennaya allergiya: metod. rekomendacii dlya vrachei // pod red. akad. R.M. Haitova. — Farmarus print media, 2012. — 75 s.
2. *Thong, B.Y.* Update on the management of antibiotic allergy / B.Y. Thong // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010. — Vol. 2 (2). — P.77—86.
3. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity / B.Y. Thong, R. Mirakian, M. Castells [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2011. — Vol. 4 (12). — P.257—270.
4. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gómez, M.J. Torres, C. Mayorga, [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2012. — Vol. 4(5). — P.251—263.
5. *Pichichero, M.E.* Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift / M.E. Pichichero // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 57(suppl. 3). — P.13—18.
6. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review / J.D. Campagna, M.C. Bond, E. Schabelman, [et al.] // *J. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 42 (5). — P.612—620.
7. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? / J. Frumin, J.C. Gallagher // *Ann. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 43 (2). — P.304—315.
8. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity / S.R. Knowles, A.M. Drucker, E.A. Weber [et al.] // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (7). — P.1191—1200.
9. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / S.B. Meropol, A.R. Localio, J.P. Metlay // *Ann. Fam. Med.* — 2013. — Vol. 11(2). — P.165—172.
10. *Liu, H.H.* Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin / H.H. Liu // *Drug. Saf.* — 2010. — Vol. 1, № 33(5). — P.353—369.
11. A case of levofloxacin-induced anaphylaxis with elevated serum tryptase levels / J.H. Lee, W.Y. Lee, S.J. Yong [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2013. — Vol. 5 (2). — P.113—115.
12. Practical management of antibiotic allergy in adults / A. McLean-Tooke, C. Aldridge, C. Stroud [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64 (3). — P.192—199.
13. Diagnosis of immediate hypersensitivity to β -lactam antibiotics can be made safely with current approaches / G.E. Celik, Ö. Aydin, F. Dogu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 157 (3). — P.311—317.
14. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams / M. Blanca, A. Romano, M.J. Torres [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64 (2). — P.18—193.
15. Red man syndrome adverse reaction following intravenous infusion of cefepime / G. Panos, D.C. Watson, M. Sargianou [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56 (12). — P.6387—6388.
16. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? / T. Bauters, B. Claus, P. Schelstraete [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* — 2012. — Vol. 34 (1). — P.13—16.
17. Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Harr, L.E. French // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2012. — Vol. 97. — P.149—166.

18. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials / P. Lagacé-Wiens, E. Rubinstein // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2012. — Vol. 11(3). — P.381—399.
19. Serum sickness like reaction in an 11-year-old boy / D.T. O'Keefe, R. Cooke // *Ir. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 180(2). — P.605—606.
20. Overview of penicillin allergy / C. Chang, M.M. Mahmood, S.S. Teuber [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 43 (1—2). — P.84—97.
21. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system / P.R. Criado, J. Avancini, C.G. Santi [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P.577—882.
22. Macrolides allergy / L. Araújo, P. Demoly // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (27). — P. 2840—2862.
23. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-López, I. Andreu, M.J. Torres // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 11 (4). — P.285—291.
24. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics / W. Chantachaeng, L. Chularojanamontri, K. Kulthanan [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* — 2011. — Vol. 29 (3). — P.284—289.
25. *Allergologiya i immunologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. R.M. Haitova, N.I. Il'inoi.* — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 649 s.

© Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, 2013

УДК 616.9:612.017.1-053.31

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ, канд. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 9-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, e-mail: anokhin56@mail.ru

Реферат. В статье представлен литературный обзор по механизмам противоинфекционной защиты у детей периода новорожденности с акцентом на врожденный иммунитет. Рассмотрены современные принципы развития и диагностики воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях. Показана актуальность исследования полиморфизма генов Toll-like-рецепторов при различных инфекционных заболеваниях. Затронуты вопросы апоптоза при развитии инфекционного процесса.

Ключевые слова: новорожденные, иммунитет, воспаление, апоптоз.

IMMUNE DEFENSE MECHANISMS IN NEWBORN INFANTS

KHALIT S. KHAERTYNOV, VLADIMIR A. ANOKHIN

Abstract. The article presents a literature review on the mechanisms of immune defense in children newborn period with a focus on innate immunity. Current development principles and diagnosis of inflammation in infectious diseases are reviewed. The relevance of the study polymorphism of Toll-like receptors in various infectious diseases is demonstrated. Questions of apoptosis in the development of the infectious process are reviewed.

Key words: newborns, immunity, inflammation, apoptosis.

Известно, что вероятность развития инфекционного заболевания определяется «соотношением сил» микро- и макроорганизма. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микробы (в первую очередь бактерии) располагают широким арсеналом возможностей, среди которых их способность продуцировать различные «факторы агрессии»: разного рода токсины, гемолизины, протеазы и пр., способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса [15]. Более того, микроорганизмы используют различные механизмы защиты, «ускользания» от реакции иммунной системы за счет таких биологических феноменов как образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточного паразитирования, антигенной изменчивости и др. [2, 15]. Для результативного «инфекционного вторжения» используется элемент «коллективного взаимодействия», при котором бактерии не синтезируют факторы агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности будет гарантировать «успешное» развитие инфекционного процесса [2].

Предрасполагающим фактором развития инфекционного процесса (в первую очередь, тяжелого и генерализованного) является состояние иммуносупрессии. Поэтому группу риска в этом плане представляют новорожденные дети, люди пожилого возраста, а также пациенты с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, онкогематологические больные, пациенты, длительно получающие иммуносупрессивную терапию и пр.).

Период новорожденности наиболее уязвим с точки зрения развития инфекционных заболеваний, что объясняется ограниченностью возможностей врожденной незрелостью адаптивной иммунной системы [10]. Самостоятельную группу риска при этом формируют недоношенные дети, для которых при рождении характерен низкий уровень IgG-антител, перенос которых от матери, как известно, обеспечивается в последние недели беременности [21].

Классическим ответом организма на инфекционный процесс является развитие синдрома воспалительной реакции, включающей последовательный синтез различных факторов, направленных на нейтрализацию, уничтожение и элиминацию микроорганизма. Реализа-