

13.3. Лекарственная гиперчувствительность при респираторных заболеваниях

И.И. Воржева, Б.А. Черняк

13.3. Drug hypersensitivity in patients with respiratory diseases

Irina I. Vorzheva, Boris A. Cherniak

Внедрение в клиническую практику множества высокоэффективных препаратов значительно расширило терапевтические возможности современной медицины. Вместе при постоянном увеличении числа лекарственных средств (ЛС) растет и распространенность различных побочных эффектов фармакотерапии. Это касается как широко применяемых ЛС (антибиотиков (АБ), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), противовирусных лекарств и др.), так и препаратов персонализированной генно-инженерной терапии, используемых в пульмонологии, аллергологии, ревматологии, онкологии и других областях клинической медицины. Кроме трудностей, связанных с побочным действием препаратов, применяемых для лечения, другими сложными ситуациями являются неблагоприятные реакции, развившиеся при диагностических исследованиях, одним из частых примеров которых служит гиперчувствительность (ГЧ) к йод-содержащим рентгеноконтрастным средствам (йод-РКС).

Неблагоприятные побочные реакции ЛС становятся все более актуальной проблемой не только в связи с увеличением их числа, риском фатального исхода или инвалидизации больных с тяжелыми лекарственно-индуцированными заболеваниями, но и в связи с нерешенными вопросами специфической диагностики во многих случаях, а также сложностью ведения таких больных при необходимости продолжения лечения препаратами, являющимися для пациентов жизненно необходимыми.

Лекарственную гиперчувствительность (ЛГЧ) при респираторных заболеваниях можно рассматривать в двух аспектах: 1) как фактор развития и/или обострения различных заболеваний органов дыхания (например, индукция ацетилсалициловой кислотой приступа аспириновой бронхиальной астмы (БА) или возникновения эозинофильной пневмонии) и 2) как нежелательную лекарственную реакцию (НЛР), сформировавшуюся в процессе терапии тех или иных болезней легких (например, лечение пневмонии каким-либо АБ вызывает анафилаксию или тяжелые аллергические поражения кожи).

Общие представления о лекарственной гиперчувствительности

Согласно современным представлениям, НЛР — это вредные эффекты ЛС, развивающиеся непреднамеренно на фоне применения препаратов в терапевтических дозах для профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека. Реакции ЛГЧ обозначаются как НЛР типа В и имеют следующие характерные черты: 1) побочные эффекты обычно не зависят от дозы; 2) НЛР не связаны с известными фармакологическими свойствами ЛС, и эффекты одного и того же препарата могут быть различными у разных пациентов; 3) обусловлены патофизиологическими реакциями, связанными с генетическими особенностями больных [1, 2].

ЛГЧ характеризуется объективными и воспроизводимыми клиническими признаками, индуцируемыми препаратом в терапевтической дозе, которая не вызывает подобных симптомов у людей с отсутствием гиперчувствительности к данному ЛС [3]. В соответствии с номенклатурой, принятой в аллергологии и иммунологии ГЧ трактуется как широкое понятие, включающее аллергию и неаллергическую гиперчувствительность («псевдоаллергию») [3]. Лекарственная аллергия — это иммунный ответ на фармакологические агенты, который индуцируется антителами или сенсибилизированными Т-лимфоцитами [1]. При неаллергической (или неиммунологической) ГЧ в лекарственных реакциях участвуют эффекторные клетки воспаления (главным образом тучные и базофилы), активируемые различными путями, не зависящими от образования специфических антител или появления сенсибилизированных Т-клеток [3]. В итоге было выработано современное интегративное определение: ЛГЧ — это патология, возникающая в результате непреднамеренной и нежелательной стимуляции лекарственным препаратом иммунных (индукторных) и воспалительных (эффektorных) клеток [4]. В целом иммунологические и неиммунологические реакции ЛГЧ встречаются у 7% взрослых и ~ 1% детей [1, 5].

Классификация аллергии, по-прежнему используемая в клинической практике, была предложена

на еще в 1968 г. *P. Gell* и *R. Coombs*, выделившими 4 типа иммунологических реакций: I, II, и III относятся к гуморальным и опосредованы антителами, IV – к замедленной клеточной ГЧ и индуцирована Т-лимфоцитами. В 2003 г. *W. Pichler* модифицировал эту классификацию и выделил подтипы реакции IV типа: a, b, c, d [1, 4] (табл. 1). В 2017 г. Европейской академией аллергии, астмы и клинической иммунологии (*European Academy of Allergy & Clinical Immunology – EAACI*) и Американской академией аллергии, астмы и иммунологии (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology – AAAAI*) предложена новая классификация ЛГЧ, в которой учтены не только иммунологические, но и неиммунологические реакции, лежащие в ее основе [5]. В предлагаемой классификации экспертами EAACI и AAAAI с опорой на иммуномолекулярные, фармакогенетические, биохимические и клинические исследования очерчены фенотипы и эндотипы (патофизиологические варианты) ЛГЧ (рис. 1).

В соответствии с новой классификацией выделяют 2 фенотипа ЛГЧ: немедленный и замедленный. В первом случае реакция возникает в течение 1–6 ч после воздействия ЛС, во втором симптомы манифестируют через ≥ 6 ч после введения лекарства. Каждый из фенотипов ЛГЧ дифференцируется на варианты, различающиеся по патогенезу (рис. 1).

Вариантами **немедленного фенотипа ЛГЧ** и патофизиологическими реакциями, лежащими в их основе, являются:

- 1) анафилаксия, крапивница, ангиоотек или бронхоспазм как следствие иммунологической реакции (в основном опосредованной иммуноглобулином (Ig) E, значительно реже IgG-антителами);
- 2) анафилаксия, крапивница, ангиоотек или бронхоспазм в результате прямой, т. е. без участия антител, неиммунологической дегрануляции тучных клеток / базофилов (ранее использовался термин «анафилактоидная реакция»);
- 3) аспириин-индуцируемое респираторное заболевание (АИРЗ; ранее – аспириновая триада) – неиммунологическая ЛГЧ к аспирину, НПВП, связанная с активацией циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1) и дисбалансом простагландинов и лейкотриенов.

Замедленный фенотип ЛГЧ отличается от немедленного не только периодом появления симптомов после начала приема ЛС (обычно через несколько дней), но и клинической картиной, характеризующейся выраженной гетерогенностью, обусловленной механизмами развития (эндотипом). В основе патогенеза этого фенотипа лежат иммунологические Т-клеточные реакции – гиперчувствительность замедленного типа (ГЧЗТ). Выделяют 2 основных варианта лекарственной ГЧЗТ:

Таблица 1. Классификация лекарственной аллергии

Тип	Тип иммунного ответа	Механизм	Клинические проявления	Период развития реакции
I	Немедленный, опосредованный IgE	Высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов	Анафилаксия, ангиоотек, крапивница, бронхоспазм	1–6 ч после приема последней дозы лекарства
II	Цитотоксический, опосредованный IgG и комплементом	Повреждение клеток, вызванное взаимодействием IgG и комплемента с антигенами	Цитопения: гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения	5–15 дней после начала действия препарата
III	Иммунокомплексный, опосредованный IgG или IgM и комплементом	Депозиция иммунных комплексов и повреждение сосудов и тканей	Сывороточная болезнь, крапивница, васкулит, феномен Артюса	1–21 день после начала действия препарата
IV	Замедленный (клеточно-опосредованный)			
IVa	Th1 (IFN- γ)	Моноцитарно-макрофагальное воспаление	Экзема	1–21 день после начала действия препарата
IVb	Th2 (IL-4 и IL-5)	Эозинофильное воспаление	МПЭ, DRESS-синдром	От 1 до нескольких дней после начала действия препарата при МПЭ, 2–6 нед. после начала действия препарата при DRESS
IVc	Цитотоксические Т-клетки (перфорин, гранзим В, FasL)	Гибель кератиноцитов, вызванная CD4 или CD8	МПЭ, ССД/ТЭН, пустулезная экзантема	1–2 дня после начала действия препарата при ФЭ, 4–28 дней после начала действия препарата при ССД/ТЭН
IVd	Т-клетки (IL-8)	Нейтрофильное воспаление	ОГЭП	Обычно 1–2 дня после начала действия лекарства (возможно и дольше)

Примечание: Ig – иммуноглобулин; IFN- γ – интерферон- γ ; Th – Т-хелпер; IL – интерлейкин; FasL – лиганд Fas-рецептора, запускающий апоптоз; CD – кластер дифференцировки; DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*); ССД – синдром Стивенса–Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; МПЭ – макулопапулезная экзантема; ФЭ – фиксированная эритема; МПЭ – макулопапулезная экзантема; ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез.



Рис. 1. Современная классификация лекарственной гиперчувствительности

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1-го типа; DRESS-синдром – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*); HLA – человеческий лейкоцитарный антиген.

- 1) моноорганные проявления – вовлечение какого-либо одного органа; чаще всего это кожа, но возможно изолированное поражение легких, печени, почек, системы кровотока, обусловленное участием разных субпопуляций Т-лимфоцитов;
- 2) тяжелые системные реакции с вовлечением нескольких органов – синдром лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS), синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и синдром Лайелла, чаще называемый токсическим эпидермальным некролизом (ТЭН). В развитии системных реакций ЛГЧ показана важная роль генетической предрасположенности, обусловленной определенными гаплотипами человеческого лейкоцитарного антигена (*human leucocyte antigen* – HLA) [6].

Сложные механизмы гетерогенных проявлений ЛГЧ в последние годы интенсивно изучаются. В частности, показано, что развитие иммунологических или неиммунологических лекарственных реакций зависит как от генетических особенностей организма пациента, так и от свойств ЛС [7–10]. Способность препаратов приобретать иммуногенность во многом связана с их химическим строением. В табл. 2 представлена классификация, обобщающая современные знания о ЛС как иммуногенах, способных вызывать разные типы аллергических реакций [4, 8, 9, 11].

Ряд широко применяемых фармацевтических препаратов представляют белки (полноценные антигены с молекулярным весом > 1 000 Да), преимущественно стимулирующие аллергический анти-

телозависимый ответ и реже – Т-клеточные реакции. Примерами ЛС белкового происхождения служат:

- рекомбинантные препараты, такие как моноклональные антитела, растворимые рецепторы и цитокины;
- инсулин и другие гормоны (как животного, так и человеческого происхождения);
- ферменты и протамин;
- вакцины и сыворотки.

При антителозависимой реакции белковое ЛС индуцирует классическую кооперацию антигенпрезентирующей клетки (АПК) с Т-хелпером 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитом. Активированные В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, вырабатывающие антиген-специфические антитела. Наиболее часто белковые ЛС вызывают IgE-зависимые аллергические реакции с развитием крапивницы, ангиоотека, анафилаксии, иногда изолированного бронхоспазма и реже – IgG-опосредованные иммунокомплексные заболевания (сывороточную болезнь, Артюс-подобные постинъекционные местные реакции и др.) [1, 4, 5, 9].

Ограниченное количество ЛС представлены химическими веществами с т. н. функциональной многовалентностью. К ним относятся небелковые макромолекулы, имеющие в составе много повторяющихся эпитопов, которые могут индуцировать образование антител без помощи Th2 [8]. Если развивается антительный ответ, эти препараты, несмотря на их небольшой размер, могут перекрестно связывать антитела и быстро вызывать тяжелые немедленные реакции. Наиболее известным примером служит синтетический полимер карбоксиметилцел-

Таблица 2. Лекарственные средства как иммуногены

Механизмы	Препараты	Типы вызываемой иммунологической реакции
Полноценные аллергены		
Чужеродные белки	Рекомбинантные МА (ритуксимаб, тоцилизумаб, омализумаб и др.)	I, III
	Растворимые рецепторы (этанерцепт и др.)	
	Инсулин и другие гормоны	
	Энзимы и протамина	
	Сыворотки	
	Вакцины	
Химические вещества с функциональной многовалентностью	Карбоксиметилцеллюлоза	I
Прямые гаптены		
	β -лактамы АБ	I–IV
	Хинолоны	
	Йод-РКС (йогексол и др.)	
	Миорелаксанты (рокуроний, пипекуроний и др.)	
	Метамизол	
	Пеницилламин	
	Металлы (препараты золота, цисплатин, никель)	
Прогаптены (метаболизируемые до гаптенев)		
	Сульфаметоксазол	I–IV
	Парацетамол	
	Прокаинамид	
	Галотан	
Прямые стимуляторы иммунных рецепторов (p-i)		
	Сульфаниламиды	IV
	Ванкомицин	
	β -лактамы АБ	
	Хинолоны	
	Йод-РКС (йогексол и др.)	
	Метамизол	
	Абакавир	
	Лидокаин, мепивакаин	
	Карбамазепин, ламотриджин	
	Аллопуринол	

Примечание: МА – моноклональные антитела; АБ – антибиотики; йод-РКС – йод-содержащие рентгеноконтрастные средства; p-i – фармакологическое взаимодействие лекарства с иммунными рецепторами (*pharmacological interaction*).

люлоза – стабилизирующий агент в инъекционных препаратах [8].

Большинство ЛС, вызывающих аллергические реакции, относятся к низкомолекулярным химическим веществам и не обладают исходной иммуногенностью. Существуют 2 основные концепции, объясняющие иммунологические механизмы ГЧ к лекарствам с низким молекулярным весом (< 1 000 дальтон): гаптенная / прогаптенная и прямого фармакологического взаимодействия с иммун-

ными рецепторами. В последние годы активно разрабатываются еще 2 гипотезы развития ЛГЧ – влияние ЛС на изменение пептидов HLA и индукция иммунной дисрегуляции [4, 8, 10].

Гаптенная / прогаптенная концепция. Низкомолекулярные ЛС способны ковалентно связываться с белками «хозяина» (плазменными, вне- или внутриклеточными), что приводит к образованию лекарственного антигена (гаптенного белка или гаптен-пептидного комплекса). При ковалентном

связывании с протеинами ЛС становится эффективным иммуногеном, поглощается АПК, презентуется на ее поверхности в виде стабильного комплекса лекарство-молекула HLA и в такой форме взаимодействует с рецепторами специфических Т-хелперов (Th1 или Th2). Далее развиваются иммунные реакции, которые могут быть как немедленными, с участием IgE или IgG, так и замедленными, обусловленными эффекторными Т-клетками. При повторной экспозиции ЛС в сенсibilизированный организм происходит активация клеток памяти, размножение и пролиферация антиген-специфических В- или Т-клеток. Эти процессы могут приводить к различным (немедленным или замедленным) аллергическим реакциям на ЛС: например, к IgE-опосредованной анафилаксии, индуцированной пенициллином, или к контактной аллергии в результате ГЧЗТ при местном воздействии никеля. При ГЧЗТ сенсibilизированные Т-клетки высвобождают цитокины, активирующие субпопуляции неспецифических Т-лимфоцитов, привлекающие макрофаги, а также моноциты, нейтрофилы и другие эффекторные клетки воспаления [4, 8, 9].

Пенициллины — одни из наиболее аллергенных активных гаптенов, так как их β -лактамное кольцо легко вступает в реакцию с гидроксильными или сульфгидрильными группами белков, образуя ковалентный конъюгат «пенициллин — белок», стимулирующий антительный ответ или ГЧЗТ. Способность превращаться в организме человека в гаптен-пептидный комплекс показана также и у цефалоспоринов, фторхинолонов и других АБ [4, 8, 9].

Прогаптены — инертные препараты, которые, метаболизируясь, приобретают свойства активных гаптенов. В печени многие ЛС метаболизируются до промежуточных соединений и поэтому, попадая из печени в кровоток или в другие ткани, не обладают свойствами гаптенов. Некоторые из этих реактивных метаболитов все-таки «уклоняются» от инактивации и впоследствии связываются с внутриклеточными белками. Среди ЛС, образующих реактивные метаболиты, которые могут избежать нейтрализации и потенциально способны сформировать иммуногенные гаптен-белковые комплексы, наиболее часто выделяют сульфаметоксазол, парацетамол, галотан, прокаинамид (табл. 2). В генезе патологии внутренних органов, включая легкие, при ЛГЧ предполагается значительная роль прогаптенного механизма — как при монорганном поражении, так и при тяжелых системных реакциях с множественным вовлечением [12]. Часто мишенями лекарственно-индуцированных заболеваний иммунологической природы (так же, как и токсической) являются те внутренние органы, в которых происходят интенсивные метаболические процессы (печень, легкие).

Прямое фармакологическое взаимодействие с иммунными рецепторами — *p-i*-концепция (от англ. *pharmacological interactions*). Предполагается, что «на-

тивные» (химически инертные) лекарства или их метаболиты могут напрямую связывать Т-клеточные рецепторы (TCR) и молекулы HLA на АПК, не нуждаясь в предварительном образовании комплекса с пептидами HLA. Эта концепция предусматривает два различных способа кооперации ЛС с клетками иммунной системы: взаимодействие с HLA или с TCR [4, 6, 8, 9]. В отличие от гаптенного механизма, при котором первичная сенсibilизация требует достаточно длительного времени (дней и недель), при прямом связывании лекарства с молекулами HLA и TCR реакция ЛГЧ может быть инициирована уже через несколько часов после первого введения препарата. В то же время при низкой плотности в тканях Т-клеток, способных взаимодействовать с ЛС, может потребоваться длительный контакт с препаратом для пролиферации активизированных Т-лимфоцитов [4]. Накопление значительного пула активных Т-клеток и последующее высвобождение из них цитокинов воспаления приводит к манифестации клинических проявлений замедленного фенотипа ЛГЧ (рис. 1).

Разницу в скорости формирования ЛГЧ на идентичные низкомолекулярные ЛС у разных индивидуумов объясняет «**модель опасности**»: реакция на химически инертные ЛС (не связанные с белком) может быть значительно ускорена и усилена при сочетании эндогенных и экзогенных угроз. Так, активация дендритных клеток индуцируется повреждением и некрозом тканей, а также персистенцией внутриклеточных вирусов или поступлением инфекционных патогенов извне. «Модель опасности» — одно из объяснений более частого развития ССД/ТЭН у пациентов с раком, аутоиммунными заболеваниями, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов [8–10, 12, 13]. Кроме того, существуют доказательства дополнительной стимулирующей роли различных вирусов герпеса в активации клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета в реакциях ЛГЧ. Например, острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, является костимулятором экзантемы, наблюдаемой при назначении аминопенициллинов. Другую роль в патогенезе ЛГЧ играют персистирующие вирусы герпеса (HHV-6 и др.), а также ВИЧ, что показано на примере тяжелых системных реакций ГЧЗТ. Эти вирусы, постоянно присутствующие в организме человека, способствуют размножению и перманентной активации Т-клеток (CD4+ Th1 или Th2, CD8+ цитотоксических Т-клеток и др.). При поступлении ЛС в такой организм происходит стимуляция HLA-зависимого специфического иммунного ответа, что приводит к еще большей активации Т-клеток и развитию цитокиновой бури. Имеются данные, основанные на изучении гаплотипов HLA, свидетельствующие о генетической предрасположенности к «содружественной» активации Т-клеток вирусами и ЛС. У пациентов с ВИЧ, СПИДом способность к подобной активации Т-клеток определенными лекарствами (например, котримоксазолом)

выше, чем в общей популяции, и особенно высока при неконтролируемой репликации ВИЧ [1, 13].

Важно отметить, что одни и те же ЛС могут или выступать в роли гаптенов, или инициировать реакции прямого взаимодействия молекулы HLA и TCR (табл. 2). Предполагается, что это зависит от генетических особенностей пациента, в т. ч. влияющих на метаболизм ЛС, а также от воздействия костимулирующих факторов (инфекций или сопутствующей патологии, например злокачественных опухолей, хронических воспалительных заболеваний, аутоиммунной патологии и пр.) [4, 6, 13].

Еще одна концепция развития ЛГЧ, с помощью которой объясняют механизм аномальной активации иммунной системы, определяется как **модель изменения пептидов HLA**. В основе этой гипотезы лежит представление о том, что некоторые ЛС способны изменять нуклеотидную последовательность в антигенсвязывающем пространстве молекулы HLA. Обнаружено, что абакавир влияет на химический состав и форму щели молекулы HLA B*5701 и, погружаясь в ее карман, приводит к альтерации репертуара эндогенных пептидов АПК. Такие трансформированные пептиды в структуре HLA воспринимаются иммунной системой как аллоиммунные («чужие»), что приводит к активации цитотоксических лимфоцитов и последующему уничтожению АПК, например кератиноцитов в случаях ТЭН [4, 6, 8, 9].

Достаточно давно была замечена связь тяжелых системных реакций ЛГЧ и последующего возникновения аутоиммунных заболеваний [7, 8, 10]. Несмотря на ряд исследований, патогенез развития аутоиммунных реакций у больных с ЛГЧ не выяснен. Однако, экстраполируя «модель абакавира», предполагают, что у людей с определенными генотипами связывание и других лекарств с молекулами HLA может приводить к изменениям в антигенпредставляющих пептидах [8, 10]. Есть данные, что иммунокомплексные и Т-клеточные системные реакции ЛГЧ и аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка (СКВ), болезнь Стилла взрослых, склеродермия, синдром Шегрена и др.) сходны в генетических и экологических факторах, влияющих на дебют болезни и выраженность ее прогрессирования. Вероятно, что триггерами индукции аутоиммунной патологии среди различных экзогенных воздействий выступают и ЛС, которые, вызывая острый неблагоприятный иммунный ответ, способны затем инициировать развитие самоподдерживающихся аутоагрессивных реакций адаптивного иммунитета [7, 8].

В настоящее время активно изучают еще один патогенетический вариант развития ЛГЧ и лекарственно-индуцированных заболеваний, в т. ч. с поражением легких, — **механизм, опосредованный иммунной дисрегуляцией**. Подобная принципиально новая и необычная лекарственная реакция, приводящая к нарушениям иммунного гомеостаза, ассоциируется преимущественно с биологическими таргетными препаратами, применяемыми для лечения тяжелых

аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний [10, 14, 15].

Таргетные биологические агенты, влияющие на определенные звенья иммунной системы и показывающие высокую терапевтическую эффективность при многих нозологиях, могут вызывать парадоксальные реакции, не укладывающиеся в рамки традиционных представлений о ЛГЧ, лекарственной токсичности или фармакодинамическом побочном действии ЛС. Парадоксальной называют лекарственную реакцию, когда на фоне эффективного лечения основной болезни, через некоторое время начинают обостряться какие-либо сопутствующие воспалительные заболевания или развиваются новые, в т. ч. аутоиммунные. Парадоксальные реакции стали известны с середины 1990-х гг. и поначалу ассоциировались с ингибиторами фактора некроза опухоли- α (TNF- α); в последующем спектр «виновных» биологических препаратов значительно расширился, как и количество описываемых болезней и синдромов, индуцированных ими [14].

Углубление понимания механизмов парадоксальной реакции, а также патогенеза системных синдромов ЛГЧ произошло в связи с появлением нового класса препаратов — ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), применяемых для терапии различных опухолей. ИКТ — это место взаимодействия лиганда и рецептора на определенных клетках иммунной системы, которые необходимо активировать (или инактивировать) в процессе иммунного ответа. Многие опухолевые клетки способны «ускользнуть» от иммунного надзора, используя ИКТ. Терапия ингибиторами ИКТ позволила повысить эффективность лечения и улучшить прогноз у пациентов со злокачественными новообразованиями различной природы и локализации, в т. ч. с продвинутыми стадиями опухолевой экспансии, но породила ряд проблем, так как блокада ИКТ может приводить к иммунной дисрегуляции и возникновению нового вида НЛР [10, 15]. В частности, в аспекте респираторной медицины изменение функций иммунокомпетентных клеток ингибиторами ИКТ вызывает развитие лекарственных гиперчувствительных пневмонитов и других иммуноопосредованных заболеваний легких [15, 16]. При этом следует иметь в виду, что на ингибиторы ИКТ также может развиваться аллергия, в т. ч. в форме IgE-опосредованной анафилаксии, так как эти препараты являются моноклональными антителами и, соответственно, полноценными антигенами [17].

Неиммунологические реакции ЛГЧ. В отличие от ЛА, неиммунологическая ЛГЧ не связана с образованием антител или сенсibilизированных Т-клеток. Многие ЛС способны непосредственно стимулировать высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, индуцировать образование клетками воспаления лейкотриенов, провоспалительных простагландинов и кининов или активировать комплемент по альтернативному пути [4, 5,

11, 18] (табл. 3). Эти лекарственные реакции чаще всего проявляются крапивницей, ангиоотеком, бронхоспазмом, анафилаксией и во многих случаях клинически не отличимы от IgE-опосредованной аллергии, так как в их патогенезе участвуют одни и те же эффекторный клетки и медиаторы, различия же касаются только индукторных механизмов.

В реальной практике бывает довольно сложно провести дифференциальный диагноз между иммунологической и неиммунологической ЛГЧ, в т. ч. потому, что многие низкомолекулярные ЛС способны как вызывать иммунный ответ по гаптенному механизму, так и разными путями приводить к неиммунологической активации эффекторных клеток воспаления (табл. 2 и 3). Поэтому в клиническом контексте в последние годы такой «всеобъемлющий» термин, как ЛГЧ, используется чаще, чем «лекарственная аллергия», особенно когда это касается немедленных реакций [1, 4, 5].

В современных международных согласительных документах присутствуют рекомендации не называть идиосинক্রазией неиммунологическую ГЧ, так как механизмы этих патологических реакций различаются; предлагается также не применять термины «псевдоаллергия», «анафилактоидные» реакции и «непереносимость» [1, 3, 18]. Понятие «непереносимость» часто используется для обозначения неаллергической природы реакций на ацетилсалициловую кислоту (АСК) и НПВП у больных с аспириновой БА. Однако в последние годы, в связи с доказательствами участия механизмов воспаления в аспириновой и НПВП-индуцированных реакциях у больных БА, риносинуситом и крапивницей, также рекомендуется употреблять термин «гиперчувствительность» [5, 18, 19].

Как видно из табл. 2 и 3, многие ЛС вызывают как иммунологические, так и неиммунологические

реакции ГЧ (НПВП, фторхинолоны, миорелаксанты, йод-РКС и др.). Один и тот же препарат у разных пациентов может участвовать в различных типах аллергических реакций: например, известно, что цефалоспорины способны индуцировать IgE-опосредованную анафилаксию (I тип), иммунокомплексный сывороточно-подобный синдром (III тип) и DRESS-синдром вследствие T-клеточной ЛГЧ (IV тип) [1, 4, 11]. Более того, у одного больного возможна «истинная» аллергия (например, к пенициллину) и неиммунологическая гиперчувствительность (например, к ванкомицину).

Лекарственная гиперчувствительность как индуктор развития и/или обострения заболеваний органов дыхания

Среди клинических манифестаций ЛГЧ наиболее часто встречаются разнообразные кожные проявления и системные синдромы (табл. 1 и рис. 1). Изолированное поражение одного внутреннего органа при ЛГЧ наблюдается реже, тем не менее могут развиваться заболевания с вовлечением дыхательных путей (ДП), легких или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также гепатит, нефрит, гематологические нарушения (лейкопения вплоть до агранулоцитоза, гемолитическая анемия, тромбоцитопения) [20, 21]. Выявление ЛГЧ как причины моноорганных поражений связано со значительными трудностями, в т. ч. потому, что врачи недостаточно хорошо знакомы с этой проблемой. Как следствие, лекарственно-индуцированная патология расценивается как заболевание иной природы: чаще – инфекционной.

Лекарственно-индуцированные заболевания органов дыхания – это гетерогенная группа клинико-морфологических вариантов поражения верхних ДП, легочной паренхимы, интерстициальной ткани, бронхиального дерева, сосудов, плевры, ме-

Таблица 3. Наиболее частые причины неиммунологической лекарственной гиперчувствительности

Лекарство	Клинические проявления	Возможные механизмы
Аспирин (АСК) и другие НПВП	Обострение ринита, БА (у больных с АИРЗ), острая крапивница или ее обострение (при хронической форме)	Дисбаланс протекторных PG и провоспалительных лейкотриенов
	Острая крапивница, ангиоотек, анафилаксия (может быть IgE-опосредованной)	Прямая стимуляция тучных клеток и базофилов и их дегрануляция
Рентгеноконтрастные средства	Анафилаксия (в ряде случаев может быть IgE-опосредованной)	Прямая стимуляция тучных клеток и их дегрануляция; Активация комплемента
Опиаты	Зуд, крапивница	Прямая стимуляция тучных клеток и их дегрануляция
Ванкомицин	Синдром «красного человека»: во время быстрой инфузии – диффузное покраснение кожи, ощущение жара и зуда	Прямая стимуляция тучных клеток и базофилов и их дегрануляция
Фторхинолоны	Крапивница (в ряде случаев может быть IgE-опосредованной)	Прямая стимуляция тучных клеток и базофилов и их дегрануляция
ИАПФ	Ангиоотек	Избыточное накопление брадикинина вследствие снижения его деградации

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; БА – бронхиальная астма; АИРЗ – аспириновой индуцируемое респираторное заболевание; PG – простагландины; Ig – иммуноглобулин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

диастинальных лимфатических узлов. Причинно-значимые ЛС могут выступать в роли антигенов / гаптенов, запуская иммунологические реакции, или обладать «прямой токсичностью», вызывая тканевое повреждение с последующим воспалением, а также нарушать иммунный гомеостаз [12, 14, 15, 21]. В инициации и прогрессировании патологических процессов, спровоцированных ЛС, участвуют клетки врожденного и адаптивного иммунитета, а также продуцируемые ими многочисленные цитокины воспаления, формирующие сложные взаимосвязи. Дополнительную триггерную роль играет респираторная инфекция, которая, с одной стороны, усугубляет повреждение тканей, а с другой – выступает в роли адъюванта и усиливает иммунный ответ, в данном случае патологический [10, 21, 22]. Поражение органов дыхания при ЛГЧ наблюдается не только в виде самостоятельной патологии, но и в рамках системных синдромов, таких как DRESS, ССД/ТЭН, а также в случаях развития лекарственно-индуцированных васкулита и волчанки [23–25]. В табл. 4 представлены основные изолированные респираторные заболевания и синдромы, ассоциируемые с ЛГЧ, а также ЛС, обуславливающие их возникновение [18, 23, 26–28].

Вовлечение верхних дыхательных путей с развитием ангиотека гортани

Патогенез ЛГЧ при таких состояниях может быть обусловлен IgE-опосредованными аллергическими реакциями, или неиммунологической ГЧ, связанной с дегрануляцией медиаторов из воспалительных клеток, или накоплением брадикинина (табл. 3) [5]. При IgE-зависимых и неиммунологических реакциях, приводящих к высвобождению гистамина и других медиаторов из тучных клеток и базофилов, ангиоо-

тек (АО) обычно возникает через несколько минут (реже – в течение 6 ч) после воздействия ЛС и, как правило, вовлекает не только гортань, но и кожу с подкожной клетчаткой. О поражении верхних ДП свидетельствуют стридор, изменение тембра голоса и охриплость, а также затруднения при глотании. Что касается кожной локализации, то гистаминовый АО чаще проявляется на лице, кистях, стопах, наружных половых органах. АО кожи сопровождается легким или умеренным зудом, но может протекать и без него, так как локализуется в глубоких отделах дермы и гиподерме, где нет ирритантных рецепторов. Кожа над областью отека чаще слегка гиперемированная, иногда бледная, теплая на ощупь. Обратная естественная динамика продолжается ~ 24 ч, но если отек был массивным, то может замедляться и до 36–48 ч. При этом варианте АО отмечается хороший ответ на глюкокортикостероиды (ГКС) и антигистаминные средства (АГС), под воздействием которых отек может исчезать быстрее [29–31]. Важно помнить, что АО гортани и кожи (даже не сочетающийся с крапивницей) может быть одним из проявлений анафилаксии, в т. ч. с замедленным развитием. Настораживающими признаками служат снижение артериального давления (АД), бронхоспазм, рвота, боли в животе, позывы на дефекацию и мочеиспускание, крованистые выделения из влагалища [32].

В табл. 4 приведены наиболее частые триггеры ЛГЧ, применяемые внутрь или парентерально, однако иногда гистаминергический АО (аллергический и неаллергический), затрагивающий только слизистые ДП, может быть обусловлен местным воздействием «виновного» ЛС (средства для ингаляции и полоскания, таблеток для рассасывания). В таких случаях могут вовлекаться также трахея и бронхи, клинически это проявляется кашлем и признаками

Таблица 4. Проявления лекарственной гиперчувствительности, ограниченные органами дыхания, и их наиболее частые причины

Клинические проявления	Лекарственные средства
Ангиоотек гортани, ринит, трахеит, бронхоспазм	АСК и НПВП, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ренина, дипептидилпептидазы-4, стрептокиназа, ипилимумаб, ниволумаб
АИРЗ	АСК и НПВП
Облитерирующий бронхиолит	Пеницилламин, препараты золота, IFN, МА к TNF-α, ритуксимаб, ипилимумаб, ниволумаб, блеомицин, ломустин, сульфасалазин, амиодарон, цефалоспорины и др.
Организирующаяся пневмония	Амиодарон, аторвастатин, амфотерицин, азатиоприн, блеомицин, карбамазепин, β-блокаторы, циклофосфамид, IFN, метотрексат, пеницилламин, иматиниб, этанерцепт, МА разных групп (адалимумаб, ипилимумаб, ниволумаб и др.), фениитоин, сульфасалазин, тетрациклины
Гиперчувствительный пневмонит	Амиодарон, метотрексат, МА разных групп (адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, устекинумаб, цетуксимаб, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб и др.), азатиоприн, бусульфид, прокарбазин, цефалоспорины, нитрофураны, рифампицин, сульфасалазин, котримоксазол, карбамазепин, флуоксетин, β-блокаторы и др.
Эозинофильная пневмония	Амиодарон, амитриптилин, ампициллин, АСК, ацетаминофен, β-блокаторы, блеомицин, гидрохлортиазид, дапсон, изониазид, ИАПФ, карбамазепин, клиндамицин, котримоксазол, метотрексат, метронидазол, МА разных групп, нитрофураны, НПВП, пеницилламин, рифампицин, рокситромицин, симвастатин, сульфасалазин, тетрациклин, тиклопидин, фуразолидон, цефалоспорины, этамбутол и др.

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; IFN – интерфероны; АИРЗ – аспирин-индуцируемое респираторное заболевание; НПВП – нестероидные противовоспалительные средства; МА – моноклональные антитела.



Рис. 2. Брадикининовый ангиоотек, вызванный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (эналаприлом)

бронхиальной обструкции (одышкой, свистящим дыханием).

Брадикининовый АО, вызываемый ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), характеризуется отеком губ, языка, глотки и гортани и может представлять реальную угрозу для жизни вследствие высокого риска прогрессирования с развитием асфиксии. Отек гортани часто сопровождается выраженным АО кожи лица и шеи, он бледный, плотный (рис. 2), медленно разрешающийся (24–72 ч и более), не отвечающий на терапию системными ГКС (сГКС) и АГС. Крапивница и зуд отсутствуют [31].

ИАПФ способны вызывать отек кишечника, поэтому появление боли в животе, диареи, тошноты и иногда рвоты может быть связано с системным накоплением брадикинина. Необходимо подчеркнуть, что признаки АО, вызванного ИАПФ, не возникают непосредственно после приема препарата, как это бывает при воздействии лекарственных аллергенов или ЛС, вызывающих прямую дегрануляцию тучных клеток / базофилов. Симптомы могут появиться через несколько недель (месяцев, лет) после начала приема ИАПФ и повторяться с различной частотой: от нескольких раз в год до еженедельных эпизодов [29–31]. Кроме того, ИАПФ способны «проявлять» патологию системы комплемента у больных с наследственным ангиоотечком (НАО) или приобретенным ангиоотечком (ПАО) [29, 33].

Диагностика

При изучении истории заболевания обращают внимание на острый или рецидивирующий характер симптомов и тип ЛС подозреваемого в качестве причины (полноценный антиген, гаптен или неиммунологический триггер). Тщательно собирают семейный анамнез, что особенно важно при проведении дифференциального диагноза с НАО. При объективном обследовании больных с АО обязательно измерение

АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), аускультация легких. Необходима тщательная оценка проходимости ДП для исключения угрожающего жизни отека и выбора тактики неотложной терапии [29–32].

Если при физикальном обследовании выявлен отек языка, особенно его корня и мягкого неба, то существует высокая вероятность развития отека гортани и ДП, что может потребовать неотложной интубации или крикотомии. Напротив, если в отек вовлечены исключительно губы, интубация обычно не требуется [30]. Во время осмотра кожи всего тела обращают внимание на признаки как отека, так и возможной сопутствующей крапивницы с целью определения патогенетического варианта (гистаминового или брадикининового) и выбора дальнейшей тактики лечения. При абдоминальной боли у пациента, принимающего ИАПФ, необходимо исключить висцеральный отек; с этой целью в первую очередь используют неинвазивную визуализацию — ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ), которые в большинстве случаев помогают в диагностике, выявляя расширенные петли кишечника, утолщение складок слизистой оболочки, отек брыжейки и свободную жидкость в брюшной полости. Реже прибегают к эндоскопическим методам [30, 31].

Лечение

В первую очередь требуется отмена причинно-значимого препарата, а в случае необходимости — его замена на ЛС, не обладающее перекрестной реактивностью, т. е. не имеющее общих антигенных детерминант при IgE-зависимой аллергии или не влияющее аналогичным образом на иммунологические механизмы ЛГЧ. Например, исключаются сильные неселективные ингибиторы ЦОГ-1 при НПВП-индуцируемом неаллергическом ангиоотечке, крапивнице или любой ИАПФ, если один из них вызвал АО [29–31].

Купирование проявлений АО зависит от патогенетического варианта. Гистаминовый АО гортани лечится по тем же принципам, что и анафилаксия. В первую очередь вводится эпинефрин (адреналин) в концентрации 1 мг/мл внутримышечно в среднюю переднелатеральную поверхность бедра в дозе 0,01 мг/кг, максимально — 0,5 мг для взрослых и 0,3 мг для детей, при необходимости инъекции повторяются каждые 5–15 мин. Также вводят сГКС (преднизолон или эквивалент) внутривенно струйно: взрослым — 90–120 мг, детям — 2–5 мг/кг. Длительность применения и доза ГКС подбираются индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений. Используют АГС для внутривенного или внутримышечного введения: 1) 0,1%-ный раствор клемастин — 2 мл (2 мг) взрослым, 25 мкг/кг — детям в сутки, разделяя на 2 инъекции; 2) 2%-ный раствор хлоропирамин (1 мл (20 мг) для внутривенного или внутримышечного введения) — 1–2 мл взрослым, у детей начинают лечение с 5 мг (0,25 мл); 3) ди-

фенгидрамин – 25–50 мг взрослым, для ребенка весом < 35–40 кг из расчета 1 мг/кг, максимально 50 мг [32].

У пациентов с АО верхних ДП при неэффективности ГКС и АГС в urgentных ситуациях бывает сложно исключить НАО или ПАО, поэтому рекомендуется ввести свежезамороженную плазму крови (в ней содержится С1-ингибитор). Одногруппная плазма применяется внутривенно капельно: взрослым – 400 мл, детям – 10 мл/кг [33]. При отсутствии ответа на лечение и дальнейшем нарастании АО гортани требуется интубация или трахеостомия [30, 32, 33].

Что касается лекарственного АО, обусловленного ингибиторами АПФ, то подходы к его фармакотерапии до настоящего времени не определены. Распространена точка зрения, что ГКС и АГС неэффективны, так как при этой форме АО отсутствуют медиаторы воспаления, на которые влияют препараты для лечения аллергии. Предполагается, что обычно наблюдаемое постепенное улучшение при брадикининовом АО наступает не благодаря действию ГКС и АГС, а связано с отменой причинно-значимого препарата. При отсутствии улучшения возможно введение замороженной плазмы, так же как при НАО или ПАО. При наличии показаний наиболее важным вмешательством является обеспечение проходимости ДП. Описаны фатальные исходы при АО, связанном с ИАПФ, однако они наблюдаются очень редко [30, 31].

Если препаратом спровоцирован рецидив (приступ) АО гортани у больных с известным диагнозом НАО, то терапия обострения проводится в соответствии с клиническими рекомендациями [33].

Аспирин-индуцируемое респираторное заболевание

За более чем 100 лет с описанной *M. Widal et al.* (1922) «идиосинкратической анафилаксии» у больных БА после приема аспирина, использовались различные термины: аспириновая триада, аспирин-индуцированная БА, синдром *Widal* и др. Ближе к концу XX в. данное состояние стали называть аспирин-индуцируемым (или аспирин-чувствительным) респираторным заболеванием (АИРЗ; англ. *aspirin-exacerbated respiratory disease*). Синонимичным является появившееся относительно недавно понятие «респираторное заболевание, индуцируемое нестероидными противовоспалительными средствами» (англ. *nonsteroidal antiinflammatory drugs-exacerbated respiratory disease*). Термин АИРЗ подчеркивает тесную взаимосвязь БА и риносинусита (РС) у этих пациентов, а также тот факт, что ГЧ к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и НПВП является универсальным патофизиологическим признаком единого заболевания верхних и нижних ДП с общим механизмом нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. При этом важно подчеркнуть, что АИРЗ может проявляться только РС (без БА) в сочетании с ГЧ к АСК/НПВП [18].

Пусковые реакции в развитии АИРЗ до сегодняшнего дня остаются во многом неясными, однако в последние годы патогенез этого заболевания наиболее часто рассматривается в свете Т2-воспаления. Предполагают дисбаланс системы врожденного и адаптивного иммунитета, дисфункцию эпителиального барьера, высокую способность эозинофилов к активации, триггерную роль вирусной и бактериальной инфекции, нарушение синтеза и функции липидных медиаторов и др. [18, 19, 34, 35]. На рис. 3 представлена упрощенная схема современных представлений о патогенезе АИРЗ и механизмов взаимодействия клеток воспаления, основных цитокинов и липидных медиаторов в индукции болезни и персистировании воспаления.

Проявления ЛГЧ, характерные для АИРЗ, чаще наблюдаются при уже сформировавшейся БА. Но иногда именно первый приступ БА у больных РС происходит на фоне приема АСК или НПВП. Бронхоспазм при АИРЗ нередко протекает очень тяжело, вплоть до развития тяжелого (в т. ч. фатального) обострения БА. Наблюдаются также и другие респираторные симптомы: кашель, ринорея, охриплость голоса, стридор. Выраженность лекарственной реакции обычно бывает дозозависимой [18, 35].

Клиническая картина реакции ГЧ к НПВП может развиваться быстро, через 15–20 мин, или медленнее – в период от 30 мин до 1–3 ч. Иногда дыхательные расстройства сопровождаются гиперемией и отеком лица, конъюнктивитом, крапивницей, абдоминальными болями, рвотой, в редких случаях регистрируют падение АД, свидетельствующее об анафилактическом шоке [18, 35]. Таким образом, у некоторых больных АИРЗ возможно одновременное возникновение разных немедленных реакций. У пациентов с АИРЗ в форме изолированного РС проявления ГЧ к АСК и НПВП характеризуются только симптомами вовлечения верхних ДП: чиханием, ринореей, блокадой носа, иногда кашлем.

У части больных АИРЗ отмечается дозозависимая ГЧ к пищевым продуктам, содержащим природные салицилаты. Перечень такой растительной пищи достаточно широк (фрукты, овощи, орехи, специи и пр.), наиболее часто это малина, земляника, черная смородина и другие ягоды, используемые в народной медицине в качестве жаропонижающих и противовоспалительных средств [36]. Кроме того, некоторые пациенты с АИРЗ сообщают о легких или умеренных респираторных симптомах в течение нескольких минут после приема алкоголя [34, 35]. В то же время следует отметить, что такая реакция неуниверсальна.

Диагностика

Предположение о наличии АИРЗ должно возникать во всех случаях эозинофильной БА, сочетающейся с гиперпластическим или полипозным РС. Прежде всего, АИРЗ диагностируют на основании анамнеза и клинических особенностей, однако

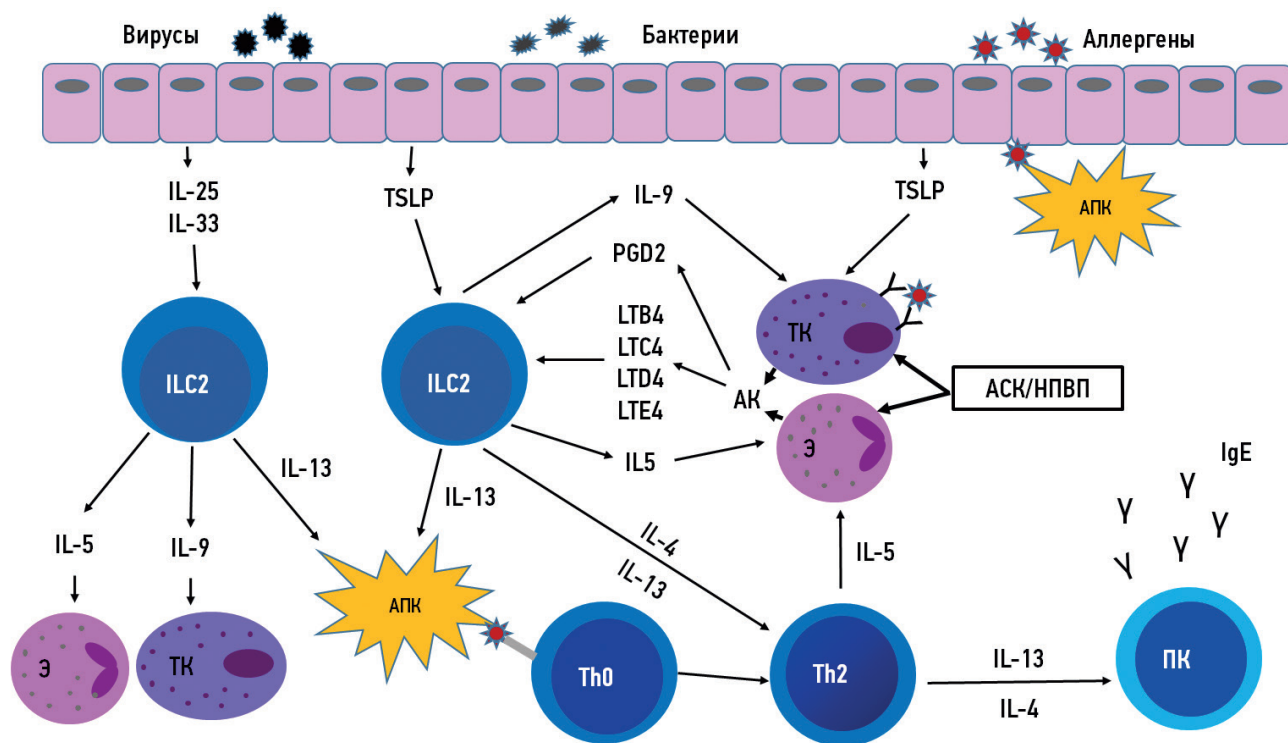


Рис. 3. Взаимодействие клеток воспаления, основных цитокинов и липидных медиаторов при аспирин-индуцируемом респираторном заболевании. Примечание: АК – арахидоновая кислота; АПК – антигенпрезентирующая клетка; АСК/НПВП – ацетилсалициловая кислота / нестероидные противовоспалительные препараты; ПК – плазматическая клетка; ТК – тучная клетка; Э – эозинофил; IL – интерлейкин; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; LT – лейкотриен; PG – простагландин; Th0 – наивный CD4+ лимфоцит; Th2 – Т-хелпер 2-го типа; TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин.

в сомнительных случаях ГЧ к АСК подтверждают с помощью провокационного дозированного теста (ПДТ) с аспирином, проводимого аллергологом-иммунологом в условиях специализированного стационара [18, 35]. Если у пациента при приеме АСК и/или НПВП по данным анамнеза имелись характерные НЛР, то проведение ПДТ для подтверждения диагноза противопоказано [18]. Лабораторная диагностика ГЧ к АСК/НПВП, несмотря на потенциальную привлекательность вследствие безопасности для больного, пока не получила широкого распространения, что связано с недостаточной доказательной базой в отношении чувствительности, специфичности и воспроизводимости методов [37]. В комплекс обследования больных должно входить стандартное аллергологическое тестирование с основными атопическими аллергенами, так как у значительной части пациентов с АИРЗ отмечается сопутствующая IgE-опосредованная сенсibilизация [18, 35].

Лечение

К основным направлениям лечения АИРЗ относятся [18, 34, 35]:

- противовоспалительная фармакотерапия (ГКС, антилейкотриены);
- исключение или ограничение триггеров, поддерживающих тканевое воспаление;
- снижение чувствительности к АСК и НПВП (десенситизация);

- новое направление – таргетная биологическая терапия.

Противовоспалительная и биологическая терапия БА и РС рассматриваются в соответствующих главах данного руководства. Здесь же необходимо остановиться на возможности снижения риска лекарственно-индуцированных обострений БА. Наиболее важными лекарственными триггерами для больных АИРЗ являются ингибиторы ЦОГ-1: АСК, НПВП и природные салицилаты. Ингибиторы ЦОГ подразделяют на 4 группы [18]: 1) селективные ингибиторы ЦОГ-1 (АСК в дозах 80–100 мг); 2) неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство НПВП – производных пропионовой, уксусной, фенамовой кислот, некоторые оксикамы, АСК в высоких дозах); 3) преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам); 4) специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Перекрестные реакции при АИРЗ зависят не от антигенной структуры ЛС, а от их способности вмешиваться в метаболизм арахидоновой кислоты, т. е. от иммунологических механизмов. Поэтому основную опасность для больных АИРЗ представляют АСК и «классические» НПВП – сильные неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [18] (табл. 5). Следует помнить, что НПВП выпускаются в лекарственных формах для парентерального введения, приема внутрь, ректального применения и в виде топических средств (включая пластыри, мази, кре-

мы, гели, пастилки для рассасывания, глазные капли и др.) для лечения воспаления, локализуемого в различных органах.

Исключаются все комбинированные препараты, содержащие АСК: Цитрамон, Аскофен и др. Альтернативным жаропонижающим средством является слабый ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 парацетамол, который в дозах $\leq 1\ 000$ мг обычно переносится больными АИРЗ, хотя у 5% высокочувствительных пациентов также может вызывать реакции ГЧ [18]. Метамизол, как и все многокомпонентные препараты, в состав которых он входит (Спазмалгон® и др.), не рекомендуется в качестве анальгетика в связи с его способностью угнетать синтез простагландинов и индуцировать реакции у аспириновых чувствительных больных. При легком и умеренном болевом синдроме (зубная и головная боль, algodисменорея и др.) возможно осторожное использование парацетамола в дозе 500 мг или ингибиторов ЦОГ-2 (табл. 5) [18]. При необходимости интенсивной болеутоляющей терапии применяют агонисты опиоидных рецепторов – наркотические анальгетики морфин и тримеперидин – или ненаркотические синтетические препараты буторфанол и трамадол, а также флупиртин.

Больные АИРЗ обычно хорошо переносят преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 в низких дозах, при этом высокие дозы могут быть небезопасными. Лечение мелоксикамом или нимесулидом лучше начать в условиях стационара, следует предупредить пациентов, чтобы в дальнейшем они не превышали терапевтические дозы. Специальные исследования, проведенные при АИРЗ, свидетельствуют, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, коксибы, дают перекрестные реакции с АСК и неселективными НПВП в 1–2% случаев [18]. При высокой чувствительности к АСК у больных АИРЗ стартовую терапию коксибами рекомендуется также проводить в стационаре, так как и они могут вызывать тяжелые реакции.

Сложной проблемой является первичная и вторичная профилактика тромбозов артериальных сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях, так как препараты, содержащие АСК, применяются наиболее часто, учитывая благоприятное соотношение эффек-

тивности и стоимости. В последние годы показано, что замена АСК на тиклопидин или клопидогрел приводит к аналогичному или более выраженному профилактическому эффекту, однако стоимость лечения значительно повышается. В ряде исследований продемонстрировано, что наилучший эффект дает комбинация АСК с клопидогрелом или тиклопидином, поэтому у некоторых пациентов с АИРЗ актуальным является продолжение приема АСК, для чего у них проводится десенситизация аспирином [11, 18, 34].

Более редкая, но, тем не менее, также сложная терапевтическая ситуация – это применение месалазина и сульфасалазина для лечения язвенного колита, болезни Крона и некоторых других воспалительных заболеваний кишечника, являющихся нередко коморбидной патологией у пульмонологических больных. Данные препараты, содержащие 5-аминосалициловую кислоту, противопоказаны при гиперчувствительности к салицилатам (что отмечено в перечне противопоказаний к их назначению – см, например, инструкции к месалину и сульфасалазину на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>). Поэтому такие ЛС представляют опасность для пациентов с АИРЗ.

Естественные салицилаты в разных концентрациях содержатся во многих растительных продуктах. Как правило, наблюдается дозозависимый провоцирующий эффект, поэтому пациентам нередко рекомендуется строгое ограничение их употребления. В то же время нет убедительных доказательств, что исключение салицилатов из пищи предотвращает прогрессирование БА и рецидивы полипоза носа [18]. Необходимо подчеркнуть, что полное исключение салицилатов из пищи практически невозможно, так как они обнаружены в > 300 видах часто употребляемых продуктов; кроме того, в последние годы показано, что природные салицилаты играют важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака и другой патологии [36].

Важно отметить, что современная биологическая терапия Т2-астмы и полипозного РС позволяет повысить толерантность к АСК, НПВП и природным салицилатам у пациентов с АИРЗ [34, 35].

Таблица 5. Классы нестероидных противовоспалительных препаратов

Сильные неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Слабые неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Декскетопрофен. Диклофенак. Ибупрофен. Индометацин. Кетопрофен. Кеторолак. Лорноксикам. Напроксен. Пироксикам. Теноксикам. Этодолак	Парацетамол (ацетаминофен). Метамизол натрия. Фенилбутазон. Пропифеназон	Мелоксикам. Нимесулид	Парекоксиб. Целекоксиб. Эторикоксиб

Примечание: ЦОГ – циклооксигеназа.

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) характеризуются гетерогенными патогенетическими механизмами развития, в т. ч. иммунологическими, а также различными гистологическими паттернами. Обнаружен широкий круг гистопатологических проявлений, таких как неспецифическая интерстициальная пневмония (клеточная и/или фиброзная), облитерирующий (констриктивный) бронхиолит (ОБ), организуемая пневмония (ОП) с бронхиолитом или без него, эозинофильная пневмония (ЭП), гиперчувствительный пневмонит (ГП), гранулематозное интерстициальное заболевание легких (ГИЗЛ), отек легких, диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), легочные геморрагии вследствие вовлечения сосудов [23, 26, 27, 38]. Современные авторы отмечают, что все ЛИИПЛ являются потенциально тяжелыми и опасными для жизни НЛР.

Патогенез ЛИИПЛ сложен и, как полагают, связан с фармакокинетикой ЛС и их метаболизмом в легких, а инициация воспаления и повреждение легочных структур вызваны токсическими или иммуноопосредованными реакциями или их сочетанием, а также иммунной дисрегуляцией. Цитотоксическое действие ЛС приводит к прямому повреждению клеток эпителия альвеол или эндотелия капилляров с последующим отеком и воспалением. Иммунопатологические реакции, как уже было описано выше, могут быть индуцированы многими ЛС, выступающими в роли полноценных антигенов или гаптенов, или запускающих аномальное взаимодействие между молекулами HLA и TCR, или вмешиваясь в структуру HLA (например, абакавир). Ряд лекарств приводят к нарушениям иммунной регуляции – например, ингибиторы TNF- α (например, инфликсимаб) или блокаторы ИКТ (например, ниволумаб) [9, 10, 12, 14, 27]. Следует отметить, что не существует абсолютных разграничений между пневмотоксическими и иммунопатологическими механизмами ЛИИПЛ. Более того, эти реакции, по-видимому, могут комбинироваться. Обсуждаются сложные взаимоотношения токсических и иммунологических механизмов развития ЛИИПЛ при использовании ЛС различной природы. При этом один и тот же лекарственный препарат может вызывать гетерогенные легочные поражения, индуцируя различные патогенетические механизмы в широком диапазоне от ГП и ЭП до ОБ и ДАП [12, 23, 27, 38].

Непросто оценить частоту возникновения ЛИИПЛ, связанных с определенными ЛС, так как применение тех или иных препаратов изменяется со временем. Например, заболеваемость пневмонитом, индуцированным пеницилламином или препаратами золота, снизилась (поскольку эти ЛС перестали быть «популярными»); напротив, метотрексат и биологические препараты занимают лидирующие позиции при лечении ревматоидного артрита и дру-

гих аутоиммунных заболеваний. В последние годы число регистрируемых случаев ЛИИПЛ увеличивается почти экспоненциально, что отражает как истинный рост по мере появления большего количества новых лекарств, так и, вероятно, повышение осведомленности врачей о лекарственно-индуцированной патологии [27].

Диагностика

Трудно не согласиться с *P. Camus* и *E.C. Rosenow* (2010) в том, что современному врачу необходим «высокий уровень подозрительности» в отношении лекарственной этиологии интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ); здесь, как и в случае любой необъяснимой медицинской проблемы, следует придерживаться правила: «ищи лекарство» [21]. Подчеркивается важность своевременной диагностики ЛИИПЛ и раннего их лечения, что может предотвратить прогрессирование заболеваний и необратимые изменения в легких [26, 27].

Как видно из табл. 4, многие ЛС обладают «универсальным» этиотропным действием, т. е. один и тот же препарат может быть причиной различных иммуноопосредованных вариантов ЛИИПЛ. При подозрении на ЛИИПЛ определяющее значение имеет лекарственный анамнез. Основным диагностическим критерием в этом случае является временная зависимость между приемом ЛС и возникновением клинических признаков. Тем не менее ЛИИПЛ – это диагноз исключения. В связи с тем, что клинические, физикальные, рентгенологические и гистологические изменения могут быть проявлением большого числа различных заболеваний, прежде чем делать вывод о лекарственном поражении легких, необходимо исключить другие возможные нозологические формы. При подозрении на ЛИИПЛ требуется тщательный анализ иных потенциальных причин интерстициального процесса, в первую очередь, инфекционных повреждений, воздействий экологически опосредованных факторов и других поражений легких на фоне сопутствующей патологии, например при системных заболеваниях соединительной ткани, болезнях печени, кишечника, других органов и систем, первичных иммунодефицитах, чаще гуморальных. При лечении онкологических заболеваний необходимо также исключить прогрессирования опухолевого роста [16, 21, 27, 39].

Характеризуя принципы диагностики ЛИИПЛ, включая и иммуноопосредованные заболевания, эксперты выделяют несколько важных компонентов:

- 1) клиническое предположение, основанное на анамнестических данных о воздействии потенциально этиотропного ЛС;
- 2) временную связь между началом лечения препаратом и появлением симптомов;
- 3) клинические, функциональные и рентгенологические данные, соответствующие ИЗЛ, которые появились после начала приема лекарства;

- 4) исключение другой причины, такой как инфекция, отек легких, основное (фоновое) или случайно обнаруженное несущественное заболевание легких;
- 5) улучшение после отмены препарата;
- 6) рецидив при повторном назначении ЛС (редко используется врачом намеренно) [22, 27].

Далее будут охарактеризованы нескольких форм ЛИИПЛ, патогенез которых ассоциирован главным образом с ЛГЧ и иммунной дисрегуляцией.

Облитерирующий бронхиолит

Спектр ЛС, вызывающих ОБ, постоянно расширяется. Помимо реакций на давно применяемые препараты в последнее время регистрируются случаи, вызванные ингибиторами ИКТ [23, 40, 41] (табл. 4).

Диагностика

Диагностика ОБ базируется главным образом на клинической картине, функциональных и рентгенологических признаках [21]. Для ОБ характерны прогрессирующая одышка, при аускультации легких — диффузно ослабленное дыхание, сухие свистящие хрипы, инспираторный «писк». При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) определяются признаки необратимой бронхиальной обструкции и гиперинфляции легких, снижение насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2). При проведении КТ высокого разрешения (КТВР) выявляют центролобулярные узелки, феномен «дерево в почках», бронхиолоэктазы, утолщение стенки бронхиол, «воздушные ловушки», возможны также участки «матового стекла». В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) обнаруживают неспецифические признаки воспаления. При подозрении на лекарственно-индуцированный ОБ это исследование проводят в первую очередь, чтобы исключить инфекционную этиологию заболевания. Что касается биопсии легких, то она не считается необходимой, если клиническая, функциональная и рентгенологическая картина характерны для ОБ, а его лекарственный генез высоко вероятен при соответствующем анамнезе и исключении другой этиологии [40, 41].

Лечение

Лечение лекарственно-индуцированного ОБ основано на эмпирическом опыте, стандартизованные протоколы терапии таких пациентов отсутствуют [40, 41]. Существует универсальный подход ко всем ЛИИПЛ: отмена причинно-значимого препарата является краеугольным камнем лечения, если позволяет основное заболевание [27]. В тех случаях, когда отмена «виновного» ЛС невозможна, рекомендуется терапия сГКС, дозы и продолжительность лечения переменны и зависят от клинической ситуации. Иногда добавляют ингаляционные ГКС (иГКС) и бронхолитики, однако их эффективность при ОБ подвергается сомнению [21, 40, 41].

Организуемая пневмония

К характерным гистологическим признакам ОП относят внутриальвеолярную пролиферацию фибробластов с образованием незрелого коллагена. В интерстиции в разном количестве обнаруживают лимфоциты, плазматические клетки и гистиоциты. В случаях сочетания ОП и ОБ выявляют полиповидную воспалительную грануляционную ткань в дистальных и респираторных бронхиолах, а также в альвеолярных ходах и альвеолах. Архитектура легких обычно сохранена, отсутствуют гистологические признаки «сот» и тракционных бронхоэктазов [39]. Среди клинических проявлений ОП отмечаются подострое начало, лихорадка, слабость, одышка при физическом напряжении, аускультативно — крепитация.

Оценка ФВД свидетельствует о рестриктивных нарушениях, однако отклонения от нормы могут и отсутствовать. В жидкости БАЛ чаще обнаруживают лимфоцитоз, снижение соотношения CD4/CD8 . При КТВР имеют место 2-сторонние альвеолярные инфильтраты и участки консолидации с периферической локализацией [21, 39, 42]. У больных, принимающих блеомицин, возможно развитие «узловой» ОП в виде округлых очагов, которые локализуются преимущественно в базальных отделах легких, могут примыкать к плевре и имитировать метастатические узлы [42]. Показано, что сГКС очень эффективны при лечении ОП, в т. ч. вызванной ингибиторами ИКТ, терапевтическая доза обычно составляет 0,5–1,0 мг/кг в сутки преднизолона или эквивалента в течение 3–6 мес. Перерывы в лечении ГКС увеличивают риск рецидива ОП [42].

Гиперчувствительный пневмонит

ЛС являются, пожалуй, единственной группой аллергенов, способных инициировать ГП не только при ингаляционном, но и других путях проникновения в организм — пероральном и парентеральном [43]. К лекарственным ГП относятся только те ИЗЛ, которые индуцированы лекарственными антигенами (гаптенами) и развиваются в результате иммуноопосредованного лимфоцитарного воспаления. Многие лекарства-гаптены, вызывающие ГП, давно известны как причинные факторы различных «классических» кожных и системных Т-клеточных проявлений ЛГЧ. К таким ЛС относятся АБ, сульфаниламиды, нитрофураны, противосудорожные средства, антипсихотические препараты и др. [4, 8–10]. Также могут выступать в роли гаптенных и индуцировать иммунологические реакции ЛС, известные своей пневмотоксичностью, такие как амиодарон, иммунодепрессанты и противоопухолевые средства (блеомицин, паклитаксел, бусульфид, азатиоприн, метотрексат, прокарбазин, леналидомид, циклоспорин и др.) [12, 21, 27, 39].

Возрастает роль в развитии ГП современной биологической терапии моноклональными антителами разных групп. Новые препараты — ингибиторы ИКТ,

все более широко применяемые при онкопатологии, вызывают развитие ИЗЛ у 1–10% больных, при этом ГП в структуре всей лекарственно-индуцированной патологии легких в этой когорте составляет ~ 16% [16, 26, 42, 44]. Наконец, следует обратить внимание на возможность развития ГП вследствие аллергии к ЛС и металлам, используемым в составе ряда имплантов: например, *zotarolimus* в коронарных стентах для профилактики рестенозов [45], или никелю и титану в составе эндобронхиальных клапанов, используемых с целью редукции легочного объема при хронической обструктивной болезни легких [46].

Диагностика

Проявления ГП варьируются в зависимости от ЛС и протекают по-разному при лечении одним и тем же препаратом больных, отличающихся по возрасту, полу, основной и сопутствующей патологии. Важную роль играют также генетические особенности лекарственного метаболизма и иммунной системы пациента. Манифестация ГП может произойти через дни или месяцы после начала воздействия препарата [12, 21, 27, 39]. Острый пневмонит проявляется лихорадкой, одышкой, кашлем и гипоксемией. При физикальном обследовании выявляют 2-сторонние сухие высокотональные хрипы и/или нежную крепитацию. Для хронического ГП характерны прогрессирующая одышка и снижение толерантности к физической нагрузке, сохраняющийся сухой кашель. Аускультативным признаком, который нередко обнаруживают при хроническом ГП, является 2-сторонняя конечно-инспираторная крепитация – «треск липучки». При исследовании ФВД находят преимущественно диффузионные и рестриктивные нарушения [21, 27, 39]. При выраженных проявлениях бронхиолита

в рамках ГП возможны обструктивные или смешанные нарушения вентилиации.

Основными КТВР-признаками, отмечаемыми у больных с лекарственно-индуцированным ГП, как и при других его этиологических вариантах, являются ретикулярный и мозаичный паттерны с участками «матового стекла» (рис. 4), центролобулярные, диффузно расположенные узелки. При экспираторной томографии могут также определяться воздушные ловушки [42]. В клеточном составе жидкости БАЛ, как правило, увеличено содержание лимфоцитов с преобладанием CD8+ Т-клеток и снижено соотношение CD4/CD8 < 1. Важное диагностическое значение имеют лимфоцитарный профиль БАЛ, а также исключение туберкулезной, грибковой и пневмоцистной инфекции, опухолевой природы заболевания у больных с вероятным лекарственным ГП [16, 47].

При лекарственно-индуцированном ГП, также, как и при его ингаляционных формах, гистопатологически определяется характерная, хотя и неспецифическая для подтверждения этиологии, триада признаков: интерстициальный, преимущественно лимфоцитарный пневмонит; мелкие, плохо сформированные ненекротизирующие гранулемы с переменным количеством гигантских клеток и бронхиолит (лимфоцитарный или реже – облитерирующий) [16, 21, 39, 42].

Лечение

У пациентов с нетяжелыми проявлениями острого ГП ранняя отмена «виновного» препарата обычно приводит к полному излечению. Как правило, дополнительно назначают сГКС, хотя не проводились контролируемые исследования оценки их эффектив-

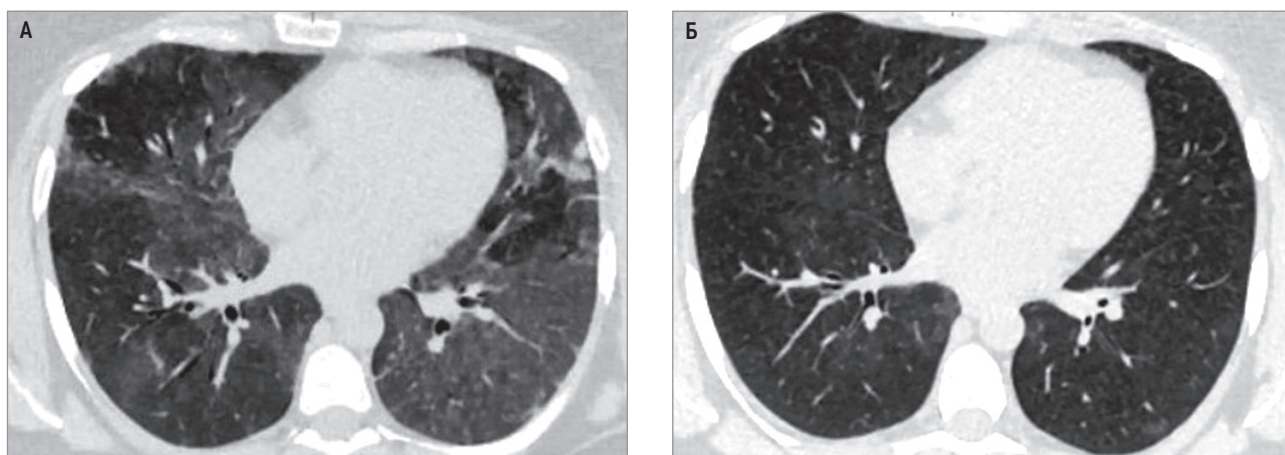


Рис. 4. Острый лекарственно-индуцированный сульфасалазином гиперчувствительный пневмонит: А – очаги «матового стекла» преимущественно сливного характера с субплевральной и перибронхиальной локализацией в паренхиме верхней, средней и нижней долей обоих легких; объем вовлеченной легочной паренхимы ~ 45% справа и ~ 80% слева; Б – существенная положительная динамика через 2 мес.; сохранены только слабо выраженные очаги «матового стекла» с гораздо меньшей распространенностью. Компьютерная томография высокого разрешения
Примечание: у пациентки амбулаторно диагностирована внебольничная пневмония (лихорадка, кашель, одышка, рентгенологически – полисегментарная инфильтрация, лейкоцитоз, повышенные СОЭ и С-реактивный белок). Стартовая антибактериальная терапия была неэффективной, в связи с чем больную госпитализировали. Учитывая характер изменений КТВР и лекарственный анамнез длительного приема сульфасалазина (тяжелый язвенный колит), диагноз пересмотрели. Антибиотики были отменены. Ведение больной согласовано с колопроктологом: назначен преднизолон 60 мг/день с последующим снижением его дозы и продолжен прием сульфасалазина. Через 2 мес. после повторной КТВР больная направлена к колопроктологу для решения вопроса о замене сульфасалазина на один из препаратов биологической терапии.

ности при лекарственном ГП. Тем не менее отмечается, что, в отличие от прямого токсического повреждающего действия ЛС на легочную паренхиму, иммунологические лекарственные реакции при их своевременной диагностике достаточно успешно поддаются терапии сГКС при отмене «виновного» препарата [12, 21, 27]. В случае, когда КТВР-признаки ГП не сопровождаются выраженными нарушениями ФВД, а лечение основного заболевания нельзя прекращать и нет альтернативного ЛС (например, при опухолевом росте), то продолжают прием причинно-значимого препарата на фоне сГКС [16]. Эмпирически рекомендуемая стартовая кортикостероидная терапия – 0,5–1 мг/кг преднизолона в сутки (или другого сГКС в эквивалентной дозе) в течение 8–12 нед. с последующей оценкой динамики процесса [42]. При прогрессирующем, инвалидизирующем течении лекарственно-индуцированного ГП, а также пациентам, плохо отвечающим на сГКС, дополнительно назначают инфликсимаб, или микофенолата мофетил, или другие иммуносупрессанты, а также внутривенный Ig человека [16, 42].

Эозинофильная пневмония

Известны ~ 100 ЛС, ассоциированных с эозинофильной пневмонией (ЭП), из которых наиболее часто упоминаемые агенты представлены в табл. 4. В формировании легочных лекарственных эозинофильных иммунологических реакций ведущую роль играют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC-2) и Th2-клетки, являющиеся основными источниками интерлейкина (IL)-5 – ключевого цитокина дифференцировки и активации эозинофилов. Альвеолярные макрофаги или дендритные клетки легких, взаимодействующие с лекарственными антигенами (гаптенами), принимают непосредственное участие в инициации T2-иммунного ответа, приводящего к повышенному образованию эозинофилов в костном мозге, дальнейшей их активации, выходе

в кровь и последующей инфильтрации ткани легких [22, 48]. Дополнительную триггерную роль при острых лекарственно-индуцированных ЭП может играть респираторная инфекция, вызывающая рекрутирование эозинофилов вследствие повреждения эпителия ДП и высвобождения IL-33. В формировании воспалительных инфильтратов легочной ткани участвуют также макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, привлекаемые и активируемые цитокинами межклеточного взаимодействия, продуцируемыми эозинофилами [22, 49].

По течению ЭП делят на острую (симптомы продолжаются < 1 мес., обычно в пределах 1 нед.) и хроническую – это касается как идиопатических, так и лекарственно-индуцированных форм [22, 28]. В настоящее время признано, что атопия и БА в анамнезе не только не исключают диагноз острой ЭП, но и, напротив, являются факторами риска ее развития [22].

Диагностика

Лекарственно-индуцированная ЭП проявляется респираторными симптомами: сухим кашлем, болью в грудной клетке, одышкой смешанного характера, лихорадкой и недомоганием. Может протекать бессимптомно и обнаруживаться как случайная рентгенологическая находка или развиваться по типу синдрома Леффлера (транзиторного эозинофильного инфильтрата). У пациентов с клиническими симптомами на рентгенограмме или КТВР чаще обнаруживают 2-сторонние неоднородные периферические сегментарные, очаговые инфильтраты в сочетании с ретикулярными, интерстициальными изменениями (рис. 5); реже встречаются обширные затемнения по типу «матового стекла», иногда дополняющиеся плевральным выпотом (рис. 6) и/или увеличением лимфоузлов корней легких [22, 28].

В редких случаях острая лекарственная ЭП осложняется дыхательной недостаточностью (ДН), свидетельствующей о развитии острого респиратор-

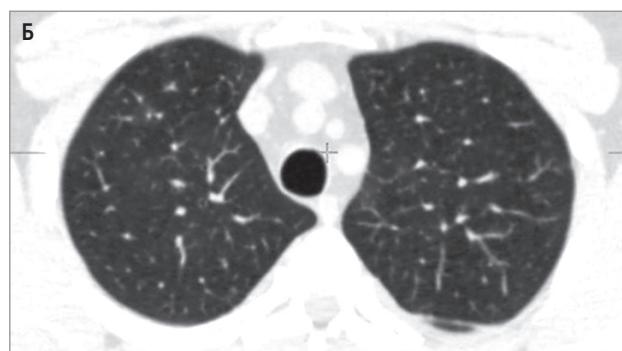
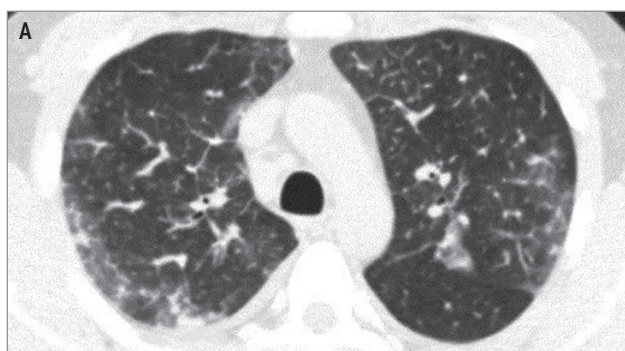


Рис. 5. Острая лекарственно-индуцированная левофлоксацином эозинофильная пневмония: А – инфильтративные очаговые изменения по типу «матового стекла», преимущественно субплеврально, на фоне лечения левофлоксацином; Б – положительная динамика через 1 мес. лечения системными глюкокортикостероидами; отсутствие изменений в легких по типу «матового стекла». Компьютерная томография высокого разрешения. Примечание: пациент 37 лет с БА был госпитализирован в связи с обострением заболевания на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Результаты КТВР-исследования были интерпретированы как внебольничная полисегментарная пневмония, по поводу которой назначен левофлоксацин. В процессе 4-дневной антибиотикотерапии уровень эозинофилов в крови резко вырос (с 960/мкл до 5 270/мкл). Отмена антибиотиков и назначение сГКС сопровождалась значительным снижением числа эозинофилов (до 620/мкл) и положительной клинико-рентгенологической динамикой. Учитывая эозинофильный фенотип БА с полипозным риносинуситом, пациенту рекомендовали биологическую терапию, направленную на контроль T2-воспаления.

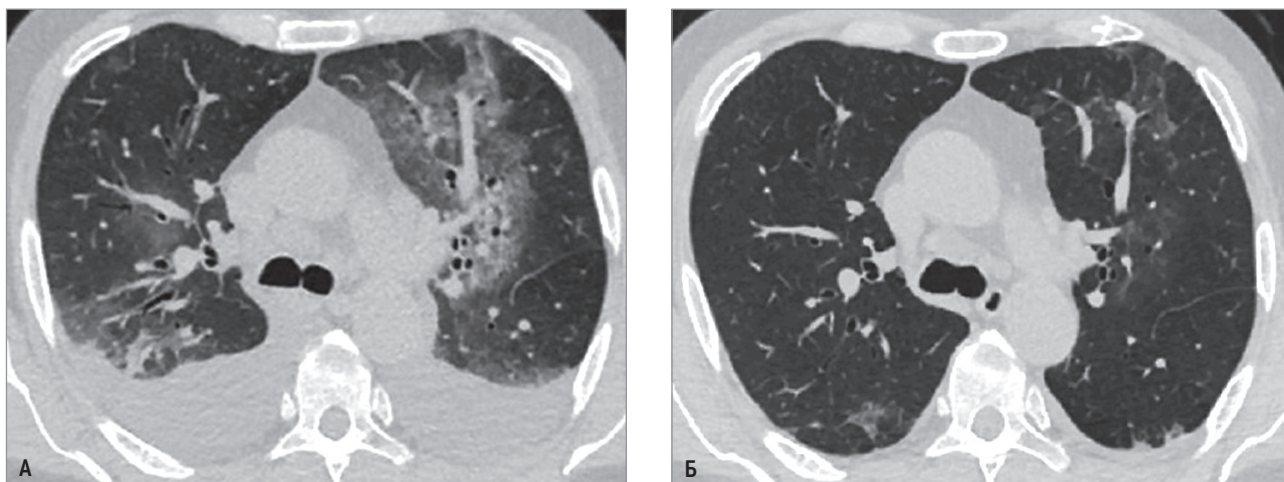


Рис. 6. Острая лекарственно-индуцированная эозинофильная пневмония, эозинофильный плеврит: А – утолщение междольковых перегородок в верхних и средних отделах обоих легких на фоне приема Кардиомагнила, там же инфильтративные изменения по типу «матового стекла», местами сливающиеся в небольшие субплевральные участки консолидации; свободная жидкость в обеих плевральных полостях; Б – резкое уменьшение первоначальной распространенности и выраженности легочных изменений через 1 мес. лечения системными глюкокортикостероидами и отмены Кардиомагнила; жидкость в плевральных полостях не определяется. Компьютерная томография высокого разрешения
Примечание: по рекомендации врача-кардиолога пациент 73 лет принимал препарат АСК (Кардиомагнил) в течение 1 мес. в связи с ишемической болезнью сердца. В этот период количество эозинофилов в крови составляло 1 156/мкл, в плевральном экссудате определялось 9% эозинофилов. Другие причины легочной эозинофилии были исключены. По согласованию с врачом-кардиологом Кардиомагнил был заменен на клопидогрел по 75 мг в сутки, проведено лечение сГКС. Через 1 мес. отмечалась положительная КТВР-динамика, число эозинофилов в крови нормализовалось (178/мкл).

ного дистресс-синдрома (ОРДС), требующего проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У больных с ОРДС наблюдается гипоксемия, при которой парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_aO_2) составляет < 60 мм рт. ст., SaO_2 – $< 90\%$, что обусловлено интенсивной паренхиматозной и/или интерстициальной инфильтрацией. Для ОРДС характерны 2-сторонние распространенные затемнения на рентгенограмме органов грудной клетки или диффузное «матовое стекло» на КТ-сканах [28].

Диагноз ЭП подтверждается эозинофилией крови и жидкости БАЛ. В первые дни болезни при наиболее остром течении ЭП эозинофилия в крови часто отсутствует, но появляется, как правило, при развитии патологического процесса. Для ЭП характерно содержание эозинофилов в жидкости БАЛ $> 25\%$, во многих случаях достигающее 35–55%. В плевральном экссудате также можно обнаружить эозинофилию. К биопсии легких прибегают в редких случаях для исключения системных васкулитов и опухолевой диссеминации как причин легочной эозинофилии. При тяжелом течении ЭП с развитием ОРДС гистологическое исследование демонстрирует картину альвеолярного повреждения, интерстициального отека, обильной эозинофильной инфильтрации интерстиция, альвеол и бронхиол [22, 28, 48]. В единичных описаниях параметров ФВД в острый период ЭП сообщается об обструкции мелких ДП и снижении диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), эти отклонения обычно нормализуются после лечения [22, 28].

В дифференциальной диагностике лекарственно-индуцированной и других форм ЭП одним из опреде-

ляющих критериев является лекарственный анамнез, т. е. информация о недавно начатом приеме нового ЛС и положительная динамика при исключении вызывающего подозрения препарата. В разграничении ЭП, инфекционных и опухолевых поражений легких помогает исследование жидкости БАЛ. Однако необходимо помнить, что причиной ЭП может быть инфекция. Возможно развитие острых ЭП на фоне лучевой терапии и ингаляционных токсических воздействий, а также у недавно начавших курить молодых людей. При отсутствии лекарственного анамнеза, инфекции, ингаляционных и других триггеров речь может идти об идиопатической ЭП.

Еще один важный аспект лекарственно-индуцированной ЭП заключается в том, что она может являться клиническим дебютом DRESS-синдрома или эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), поэтому всегда следует обращать внимание на признаки системности заболевания, а в случае ЭГПА – на наличие фоновых БА, аллергического ринита или РС [22, 28, 48].

Лечение

Терапия заключается в устранении лекарственной причины и назначении сГКС (в зависимости от тяжести ЭП – от 0,5 до 2 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона). Доказательной базы, на основании которой рекомендуется длительность приема сГКС, в настоящее время нет, поэтому продолжительность лечения определяется клинической ситуацией и составляет от 1 нед. до 2–3 мес. в тяжелых случаях, с постепенным снижением стартовой дозы. При гипоксемии необходима респираторная поддержка, развитие ОРДС может потребовать ИВЛ [22, 28, 48].

Системные проявления лекарственной гиперчувствительности с вовлечением легких

Как уже было отмечено, патология органов дыхания при ЛГЧ может наблюдаться у больных с системными синдромами, такими как DRESS, ССД/ТЭН, лекарственно-индуцированные васкулит и волчанка. В табл. 6 представлены синдромы ЛГЧ с поражением

различных органов, включая легкие, а также основные ЛС, известные как триггеры данной патологии [11, 23, 25, 50].

DRESS-синдром

Впервые клинические проявления DRESS-синдрома были описаны *H. Merrit* и *T. Putnam* (1938) при

Таблица 6. Системные проявления лекарственной гиперчувствительности с вовлечением легких и вызывающие их лекарственные средства

Синдромы, заболевания	Лекарственные средства
DRESS-синдром	Противосудорожные: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин, леветирацетам, прегабалин, примидон, окскарбазепин, вальпроат, зонисамид
	Сульфаниламиды: сульфаметоксазол + триметоприм, сульфасалазин, дапсон
	Антибиотики: амоксициллин, ампициллин, азитромицин, левофлоксацин, цефтриаксон, доксициклин, линезолид, меропенем, миноциклин, спирамицин, пиперациллин + тазобактам, тейкопланин, ванкомицин
	Противотуберкулезные: этамбутол, изониазид, пиразинамид, рифампин, стрептомицин
	Противовирусные: абакавир, невирапин, боцепревир, телапревир
	Антипиретики / анальгетики: диклофенак, ибупрофен, напроксен, парацетамол, целекоксиб
	Антидепрессанты: амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, венлафаксин
	Таргетные: дорафениб, иматиниб, ипилимумаб, висмодегиб, вемурафениб
Прочие: аллопуринол, нитрофурантоин, омепразол, ривароксабан	
Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	Противосудорожные, сульфаниламиды, антиретровирусные (см. DRESS)
	АБ и противогрибковые: фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины, тербинафин, флуконазол
	НПВП: мелоксикам, пироксикам, теноксикам, диклофенак, кеторолак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, напроксен, этодолак, целекоксиб, парекоксиб, метамизол, парацетамол, АСК
	Противоопухолевые: напеститабин, афатиниб, вемурафениб, тамоксифен, в т. ч. блокаторы ИКТ (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб)
	Иммунодепрессанты: лефлуномид, талидомид
Прочие: аллопуринол, хлорохин, хинин, сертралин, пантоприазол	
Системный лекарственный васкулит	Антитиреоидные: пропилтиоурацил, бензилтиоурацил, тиамазол, карбимазол
	Таргетные: адалимумаб, голimumаб, инфликсимаб, этанерсепт, деносумаб
	Антибиотики: цефотаксим, ванкомицин, клиндамицин, котримоксазол, нитрофурантоин, изониазид, рифампицин
	Психоактивные: клозапин, оланзапин, тиоридазин
	Противосудорожные: вальпроат, фенитоин
Прочие: аллопуринол, амидарон, аторвастин, β-блокаторы, варфарин, гидралазин, изотретионин, ингибиторы обратного захвата серотонина, метформин, НПВП, пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, тиазиды, фуросемид	
Системная красная волчанка	Антиаритмические: прокаинамид, хинидин, дизопирамид, пропafenон, амидарон
	Гипотензивные: гидралазин, метилдопа, каптоприл, ацетабутолол, эналаприл, лизиноприл, клонидин, атенолол, лабеталол, пиндолол, миноксидил, празосин
	Психоактивные: хлорпромазин, фенелзин, хлорпротиксен, литий
	Антимикробные: изониазид, налидиксовая кислота, сульфаметоксазол, хинин
	Противосудорожные: карбамазепин, клобазам, фенитоин, триметадон, примидон, этосуксимид, вальпроат
	Антитиреоидные: пропилтиоурацил
	Биологические: анти-TNF-α, IFN-α
	Мочегонные: хлоргалидон, гидрохлортиазид
Прочие: статины, леводопа, аминоклутетимид, тимолол в форме глазных капель, тиклопидин	

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; ИКТ – иммунные контрольные точки; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IFN-α – интерферон-α.

лечении эпилепсии фенитоином. В настоящее время синдром имеет несколько названий, наиболее известны из них следующие: 1) лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS); 2) синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности (*drug-induced hypersensitivity* – DiHS) [20].

В соответствии с принятым определением синдром DRESS – это жизнеугрожающая системная реакция ЛГЧ, характеризующаяся кожными высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, лейкоцитозом с эозинофилией и полиорганными поражениями [20, 50, 51]. Данные о частоте варьируются в разных странах; считается, что эти различия связаны с низкой осведомленностью врачей и, соответственно, повсеместной гиподиагностикой. Тем не менее отмечается, что DRESS-синдром встречается чаще, чем ССД/ТЭН: в среднем 10 случаев на 1 млн популяции в течение года [50]. Наибольшая информация о частоте DRESS-синдрома накоплена в отношении фенитоина (от 1 : 1 000 до 1 : 10 000) и карбамазепина (1 : 3 000) среди пациентов, принимавших эти препараты. Болезнь возникает в любом возрасте (от 3 до 84 лет), одинаково часто у женщин и мужчин. Частота развития DRESS-синдрома не возрастает у лиц с личным и семейным анамнезом атопии [20, 50].

Этиология и патогенез

ЛС, с которыми в наибольшей степени ассоциируется развитие DRESS-синдрома, представлены в табл. 6. Среди них чаще других регистрируются антиконвульсанты, антиретровирусные препараты, сульфаниламиды, аллопуринол, ванкомицин; перечень ЛС, индуцирующих развитие синдрома, постоянно расширяется [20, 50, 51]. В последние годы показана этиологическая роль всех групп АБ [52].

Предполагается, что в основе DRESS-синдрома могут лежать все описанные выше механизмы индукции Т-клеточной ЛГЧ: гаптенный / прогаптенный, фармакоиммунное взаимодействие, изменение пептидов HLA, иммунная дисрегуляция. В каждом конкретном случае формирование реакции зависит от индивидуальных особенностей пациента и свойств ЛС, ставшего причиной развития DRESS. Так или иначе, ЛС или их метаболиты могут накапливаться в организме из-за измененной активности метаболизирующих ферментов и вызывать появление сенсibilизированных Т-лимфоцитов у лиц с определенным генотипом [6, 8, 10, 51].

Важной чертой DRESS-синдрома является участие в его развитии вирусной инфекции: > 20 лет назад была доказана активация «дремлющего» в организме герпес-вируса HHV-6, а в настоящее время обнаружена связь этого заболевания с разными типами персистирующего вируса герпеса [13, 50, 51, 53]. Предполагается, что длительное применение ряда ЛС приводит к стимуляции Т-лимфоцитов и «про-

буждению» в них латентных вирусов, размножение которых запускает как специфический противовирусный Т-клеточный иммунитет, так и экспансию Т-клеток, участвующих в реакциях ЛГЧ (феномен «двойной опасности»). При этом гиперактивация противовирусного иммунитета и «цитокиновый шторм» поддерживают или даже усиливают выраженность признаков болезни, несмотря на отмену вероятного причинно-значимого ЛС. Назначение препарата другой химической структуры, в отличие от классических законов лекарственной аллергии, может не привести к уменьшению выраженности либо исчезновению симптомов, так как гиперактивация иммунной системы сохраняется под влиянием продолжающейся репликации вирусов. Эта гипотеза объясняет прогрессирование клинических проявлений, несмотря на отмену причинно-значимого ЛС, а также причину множественной ГЧ к препаратам разной структуры. Следует отметить, что подобный ход событий возможен при назначении только некоторых ЛС, и далеко не у всех пациентов, что связывается с генетическими особенностями, в т. ч. ассоциированными с определенными гаплотипами HLA [13, 50, 51, 53].

В индукции и поддержании аллергического воспаления при DRESS-синдроме важную роль играют эозинофилы, однако в биоптатах кожи и внутренних органов обнаруживаются и другие активные участники: плазмацитоидные дендритные клетки, Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) и моноциты. Дендритные клетки способствуют дифференцировке и активации Th2 и ILC2, что в результате приводит к повышенной продукции IL-5, который, в свою очередь, инициирует созревание, примирование и активацию эозинофилов и их миграцию в периферическую кровь и ткани [51].

Клинические проявления

При первичном назначении препарата симптомы возникают в интервале 2–6 нед., однако есть сообщения о развитии DRESS-синдрома спустя 3–6 мес. и даже 1 год от начала постоянного приема ЛС [1, 50, 54] (табл. 7). Если лекарство вводится повторно и больной к нему уже сенсibilизирован, то доклинический период сокращается до нескольких дней. Предполагается, что длительность латентного периода зависит от исходного уровня лимфоцитоза, их способности к быстрой либо медленной пролиферации и активности энзимов печени, что может быть обусловлено сопутствующими инфекционными и соматическими заболеваниями, а также генетическими, в т. ч. этническими, особенностями пациентов [13, 50, 51, 53].

Первым симптомом обычно является лихорадка с повышением температуры тела до 38–40 °С, к которой присоединяется пятнисто-папулезная экзантема. Сыпь сначала появляется на лице (может сопровождаться выраженным отеком), верхней половине туловища и верхних конечностях, затем вовлекаются

Таблица 7. Основные клинические проявления и хронология их развития при тяжелых системных синдромах Т-клеточной лекарственной гиперчувствительности

Клинические формы	Хронология симптомов	Основные клинические проявления
DRESS-синдром	Период сенсибилизации – 2–6 нед. После повторной экспозиции ЛС в типичных случаях симптомы развиваются за 24–72 ч. Разрешение в течение 2–4 нед.	Генерализованная пятнисто-папулезная экзантема, склонная к слиянию, или эритродермия. Вовлечение лица (в большинстве случаев). Поражение слизистых нехарактерно. Лимфаденопатия. Лихорадка, недомогание. Гепатит, поражение легких, нефрит. Выраженная эозинофилия крови
Синдром Стивенса–Джонсона	Период сенсибилизации от 1 (при <i>p-i</i> -механизме) до 28 дней. После повторной экспозиции ЛС в типичных случаях симптомы развиваются за 24–72 ч. Разрешение в течение 2–4 нед.	Диссеминированные темно-красные пятнистые высыпания, склонные к слиянию. Плоские «атипичные мишени». Буллезные высыпания и отслойка эпидермиса на площади < 10% поверхности тела. Вовлечение слизистых, иногда внутренних органов. Лихорадка, недомогание
Токсический эпидермальный некролиз	Период сенсибилизации от 1 (при <i>p-i</i> -механизме) до 28 дней. После повторной экспозиции ЛС в типичных случаях симптомы развиваются за 24–72 ч. Разрешение в течение 3–4 нед.	Диссеминированные темно-красные пятнистые высыпания и/или плоские «атипичные мишени», сливающиеся в обширные поля. Буллы, некроз и отслойка эпидермиса на площади > 30% поверхности тела. Вовлечение слизистых и внутренних органов. Лихорадка, тяжелое общее состояние, интоксикация

нижние конечности. Высыпания часто прогрессируют с развитием эритродермии (рис. 7А), особенно если лечение причинно-значимым ЛС продолжается. Один из ранних признаков – генерализованная лимфаденопатия, реже увеличиваются преимущественно шейные лимфоузлы [20, 50, 51].

Вовлечение легких наблюдается у ~ 1/3 пациентов с DRESS-синдромом и включает ЭП (рис. 7Б), интерстициальный пневмонит, ОРДС и реже плев-

рит [13, 21, 54]. Респираторная симптоматика варьируется от незначительного сухого кашля и/или одышки легкой, средней тяжести до ОРДС с опасной для жизни гипоксической ДН. Легочные симптомы могут предшествовать развитию других признаков DRESS-синдрома (кожных и системных) или возникать позднее в ходе болезни. Показано, что одышка является более распространенным симптомом (81%) по сравнению с кашлем (19%) [55].

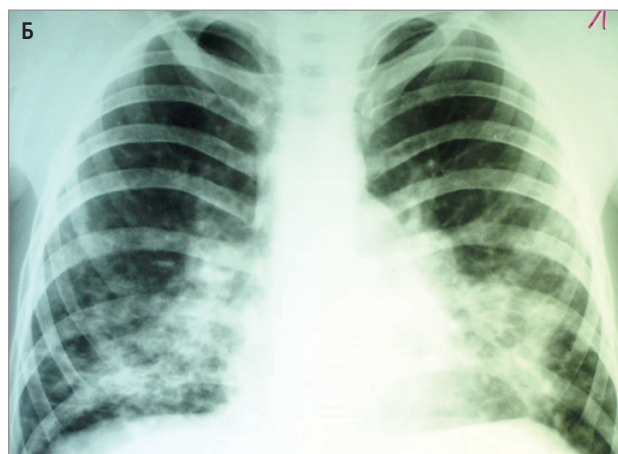


Рис. 7. Вовлечение кожи и легких при DRESS-синдроме, вызванном карбамазепином: А – диссеминированные яркие эритематозные инфильтрированные высыпания с трансформацией в эритродермию; Б – 2-сторонние инфильтративные изменения на рентгенограмме легких (эозинофильная пневмония)

Примечание: у пациентки 64 лет развился DRESS-синдром через 3 нед. после начала приема карбамазепина, назначенного в связи с пост-герпетической невралгией. Диффузное поражение кожи сочеталось с подъемом температуры тела до 38,6 °С, высокой эозинофилией крови (5 460 кл/мкл), мокроты (19%) периферической лимфаденопатией, умеренной сплено- и гепатомегалией с повышением уровня АЛТ до 140 ед/л, эозинофильной пневмонией. Респираторные симптомы при госпитализации: одышка при ходьбе по ровной местности, малопродуктивный кашель, 2-сторонняя инспираторная крепитация в задне-нижних отделах легких, SaO₂ – 91%. Лечение включало отмену карбамазепина и назначение преднизолона перорально: 60 мг в сутки 10 дней. На фоне положительной клинико-лабораторной и рентгенологической динамики дозу преднизолона постепенно снижали в течение 2 мес. до полной отмены. Пациентка находилась под наблюдением в течение 1 года после выписки из стационара, за этот период рецидивы заболевания отсутствовали, аутоиммунная патология не возникла.

Для DRESS-синдрома характерны патология печени и спленомегалия. О поражении печени свидетельствует увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), нередко до высоких значений. Могут вовлекаться почки с развитием интерстициального нефрита, гранулематозного некротизирующего ангиита и острой почечной недостаточности. К более редким проявлениям относят миокардит, энцефалит и гастроэнтерит [20, 50, 51]. У больных с поражением легких в 95% случаев наблюдается и другая висцеральная патология (чаще всего со стороны таких органов, как печень или почки) [55].

Диагностика

В настоящее время для диагностики DRESS-синдрома наиболее часто применяют критерии Европейского регистра тяжелых кожных неблагоприятных реакций (*Register severe cutaneous adverse reactions – RegiSCAR*) [50, 51, 56] (табл. 8). При использовании шкалы RegiSCAR не требуется определять реактивацию вируса герпеса 6-го типа. В рамках шкалы оценивают в баллах (–1; 0; 1; 2) основные особенности DRESS. Если общая сумма баллов < 2, то диагноз мало вероятен, 2–3 балла – возможен, 4–5 баллов – вероятен. Результат > 5 баллов определенно указывает на DRESS.

Гематологический анализ обычно характеризуется выраженным лейкоцитозом (иногда до степени лейкомоидной реакции) с атипичными («реактивными») лимфоцитами и эозинофилией различной выраженности. В случаях лейкомоидной реакции значительно увеличивается количество CD4+ или CD8+ Т-лимфоцитов. В ~ ¼ случаев регистрируется тромбоцитопения [20, 50, 51]. По данным проспективного исследования RegiSCAR, важнейшим лабораторным признаком DRESS-синдрома служит эозинофилия крови, регистрируемая у 95% больных [56].

При рентгенологической и КТВР-исследовании органов грудной клетки наблюдают разнообразие картины: неоднородную очаговую инфильтрацию,

чаще 2-стороннюю или интерстициальное поражение, а также плевральный выпот (в некоторых случаях). Для ОРДС характерны диффузные альвеолярные и интерстициальные инфильтраты. Возможно обнаружение увеличенных медиастинальных, паратрахеальных и перибронхиальных лимфоузлов [20, 21, 55]. Редко при КТВР обнаруживают 2-сторонние множественные неинтенсивные мелкие узелки с диффузным центрлобулярным распределением, типичным для бронхоолита, в т. ч. подтвержденным с помощью биопсии легких [55, 57].

Для DRESS-синдрома с вовлечением легких характерна эозинофилия жидкости БАЛ (> 25%), однако при типичной клинической картине, соответствующей DRESS-синдрому по критериям RegiSCAR (табл. 8), проведение данного исследования требуется главным образом для исключения инфекционной или опухолевой природы легочной патологии. Если с целью дифференциального диагноза возникает необходимость в биопсии легких, то обнаруживают инфильтрацию паренхимы лимфоцитами и эозинофилами. При этом, если исследование жидкости БАЛ и биопсия легких выполняются после начала лечения сГКС, выраженность эозинофилии может быть значительно снижена [20, 21, 50, 51].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз DRESS является непростой задачей, так как он этот синдром способен мимикрировать под многие другие болезни. Зачастую ошибки в диагностике связаны с «низким индексом подозрительности» у врачей в отношении лекарственно-индуцированных поражений легких. Анализ публикаций, посвященных легочным проявлениям DRESS-синдрома, показал, что у 45–50% больных изначально ошибочно диагностировали бактериальную пневмонию и начинали эмпирическую противомикробную терапию. Еще более распространенный неверный диагноз – это лимфома, предполагаемая в 75% случаев; этот факт является иллюстрацией того, что клиницисты редко думают

Таблица 8. Диагностические критерии DRESS-синдрома

Признаки	Оценка (баллы)			Комментарии
	–1	0	1	
Лихорадка $\geq 38,5$ °C	Нет	Да	–	–
Увеличение лимфоузлов	–	Нет	Да	> 1 см и ≥ 2 различных зон
Эозинофилия $\geq 0,7 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 10\%$ если лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$	–	Нет	Да	2 балла, если эозинофилия $\geq 1 500 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 20\%$, если лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$
Атипичные лимфоциты	–	Нет	Да	–
Экзантемы, характерные для DRESS-синдрома, с вовлечением > 50% площади тела	Нет	–	Да	Яркая эритематозная инфильтрированная сыпь (не ограниченная конечностями), возможны пурпура и шелушение
Вовлечение органов	–	Нет	Да	1 балл для каждого органа, но в сумме не более 2
Разрешение сыпи в течение ≥ 15 дней	Нет	Да	–	–
Исключение других причин	–	Нет	Да	–

о DRESS-синдроме у пациентов с фебрильной лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, спленомегалией и поражением легких [55].

С другой стороны, как видно из табл. 8, окончательно устанавливать диагноз DRESS-синдрома полагается после исключения других причин. Круг болезней, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз, обширен и охватывает как инфекционную, так и неинфекционную патологию. В острый лихорадочный период DRESS-синдрома следует исключать такие заболевания, как инфекционный мононуклеоз, корь, краснуха, скарлатина, инфекции, вызванные энтеровирусами, аденовирусами, герпес-вирусами, острую фазу ВИЧ, синдром стафилококкового и стрептококкового шока, менингококцемия, паразитарные инвазии и др. Дифференциальный диагноз с инфекционной патологией очень важен, так как основой фармакотерапии DRESS-синдрома является длительное лечение сГКС, которое может привести к более тяжелому, и даже фатальному, течению нераспознанной инфекции, особенно у больных с иммунодефицитными состояниями [20, 55].

Перечень неинфекционной патологии содержит различные проявления ЛГЧ (сывороточную болезнь и сывороточноподобный синдром, многоформную эритему, ССД, лекарственную эритродермию), а также реакцию «трансплантат против хозяина». При развитии полиорганной симптоматики и высокой эозинофилии крови в дифференциально-диагностический ряд включают ЭГПА, идиопатический гиперэозинофильный синдром, СКВ, лейкомию, лимфомы [20, 50, 51, 55].

Следует учитывать, что у 5% больных с кожными и висцеральными проявлениями DRESS-синдрома может отсутствовать эозинофилия крови [56]. В таких случаях при вовлечении легких рекомендуется исключать бактериальные инфекции (например, внебольничную пневмонию, вызванную *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia spp.*, которая может сопровождаться сыпью), а также вторичный сифилис. У пациентов с ВИЧ / СПИД в дифференциальный диагноз включают туберкулез, оппортунистические инфекции, обусловленные *Pneumocystis jiroveci* и нетуберкулезными микобактериями, а также саркому Капоши с поражением легких и синдром восстановления иммунной системы [55].

Лечение

В научно-медицинской литературе наиболее часто приводят показатель летальности ~ 10%, при этом фатальные исходы связаны как с патологией внутренних органов, включая легкие, так и с осложнениями, обусловленными терапией DRESS-синдрома [20, 50]. Однако в последние годы ситуация изменилась, и в ряде серий наблюдений показано, что при своевременной диагностике и ранней отмене «виновного» ЛС возможна достаточно быстрая положительная динамика на фоне терапии сГКС с бла-

гоприятным исходом у подавляющего большинства пациентов [11, 55].

При DRESS-синдроме данные об эффективности фармакотерапии основаны не на результатах контролируемых клинических исследований, а на мнении экспертов или на выводах из небольших серий наблюдений. Тем не менее многолетний эмпирический опыт свидетельствует, что сГКС являются основными препаратами лечения DRESS-синдрома, позволяющими добиться быстрого улучшения в состоянии пациента. Их применение улучшает прогноз полного выздоровления без нарушения функции внутренних органов и уменьшает риск развития аутоиммунных заболеваний у этой категории больных. В зависимости от тяжести висцеральной патологии рекомендуемые дозы варьируются от 0,5 до 1,5 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона. Однако вероятность реактивации различных типов вируса герпеса, включая цитомегаловирус (ЦМВ), диктует необходимость ограничить длительность терапии высокими дозами сГКС с целью уменьшения риска иммуносупрессии, что особенно важно для пациентов с ВИЧ-инфекцией. При улучшении состояния рекомендуются медленное снижение дозы сГКС в течение 2–3 мес. (но не резкая отмена!) и мониторинг вероятной активации «дремлющих» герпес-вирусов [50, 51, 53].

В качестве иллюстрации успешной терапии DRESS-синдрома средними дозами сГКС приводим собственное наблюдение ВИЧ-инфицированной пациентки с DRESS-синдром, индуцированным цефуроксимом. Легочная патология проявлялась умеренно-выраженным интерстициальным пневмонитом. Проведено лечение преднизолоном в стартовой дозе 30 мг (0,5 мг/кг) в течение 10 дней с последующим снижением до 20 мг. Терапию продолжали в течение 2 мес. с медленным снижением дозы препарата до полной его отмены. В результате проведенного лечения исчезли все признаки DRESS-синдрома, отсутствовали инфекционные осложнения, пациентка продолжила терапию у инфекционистов антиретровирусными ЛС [58].

Возможен рецидив DRESS-синдрома при отмене сГКС или у части пациентов через 2–4 нед. после острой фазы даже на фоне лечения [51]. В случае нечувствительности к стандартному лечению сГКС показана эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном из расчета 5–20 мг/кг в течение 3 дней с последующим медленным снижением дозы. При рецидивах, несмотря на лечение сГКС, или при ограничениях для высокодозной или длительной кортикостероидной терапии применяют «стероид-сберегающие» препараты, такие как циклоспорин, микофенолат, ритуксимаб и циклофосфамид [50, 51].

Следующим направлением лечения при резистентности к сГКС является применение внутривенного Ig в дозе 1–2 г/кг в виде однократной инфузии в течение 24–72 ч [20, 50]. Известен и другой подход – повторное введение IgG через 1 мес. [50]. Имеются единичные сообщения об использовании

антагониста IL-5 (меполизумаба) или блокатора рецепторов IL-5 (бенрализумаба) при лечении DRESS-синдрома с крайне тяжелым течением и отсутствии ответа на пульсовую терапию сГКС. Однако эффективность такого лечения показана не во всех случаях [51].

Основные осложнения терапии связаны с сГКС и обусловлены вирусами простого герпеса (*Herpes labialis*) и герпеса 3-го типа (*Herpes zoster*, или опоясывающий лишай), а также бактериальными возбудителями, приводящими к развитию пневмонии и пиодермии. У ВИЧ-инфицированных пациентов, кроме того, возможна активация ЦМВ, вирусов гепатита В и С, оппортунистической инфекции (*P. jirovecii* и др.), развитие туберкулеза, что требует дополнительной противoinфекционной терапии и мультидисциплинарного подхода к ведению больных [20, 50, 51]. Иммунокомпетентным пациентам с лабораторными доказательствами активации герпетической инфекции, особенно ЦМВ, также рекомендовано применение противовирусных препаратов, в частности ганцикловира или валганцикловира [51, 53].

Среди поздних осложнений DRESS-синдрома описаны различные аутоиммунные заболевания: быстрое развитие сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, СКВ, аутоиммунная гемолитическая анемия, алопеция, системная склеродермия и др. Аутоиммунная патология развивается после разрешения клинических проявлений DRESS-синдрома через несколько месяцев и даже лет [20, 50, 51].

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

В 1922 г. *A.M. Stevens* и *F.C. Johnson* описали острый кожно-слизистый синдром у двух подростков, проявлявшийся высыпаниями на коже в виде пятен и пурпуры, гнойным конъюнктивитом и тяжелым стоматитом с некрозом слизистых. В настоящее время за этим симптомокомплексом закрепилось название «синдром Стивенса–Джонсона» (ССД). В 1956 г. *A. Lyell* сообщил о четырех пациентах с лекарственным поражением кожи, схожим с распространенным ожогом, и предложил для этой патологии термин «токсический эпидермальный некролиз» (ТЭН) [54, 59]. Показано, что ССД и ТЭН – родственные патологии: их объединяют этиология, патогенез, клиническая и патогистологическая картина. Поэтому в современных руководствах они рассматриваются вместе и нередко обозначаются как ССД/ТЭН. В то же время, в зависимости от площади некроза и отслойки эпидермиса, по нарастанию выделены варианты ССД (< 10%), перекрест ССД/ТЭН (10–30%), ТЭН (> 30%), каждый из которых отнесен к наиболее тяжелым проявлениям ЛГЧ. Истинная заболеваемость ССД/ТЭН мало изучена. По данным отдельных исследований, она составляет от 1 до 6–7 случаев на 1 млн человек в год, т. е. яв-

ляется низкой. Однако отмечается высокая смертность: при ССД – 4,8–10,0%, при ТЭН – 14,8–50,0%. Женщины страдают ССД и ТЭН в 1,5–2 раза чаще мужчин, заболеваемость и смертность возрастают в пожилом возрасте [54, 60].

Этиология

Чаще всего этиология ССД и ТЭН лекарственная, в качестве причин указывают большое количество ЛС разных фармакологических групп (табл. 6). Среди них наиболее часто фигурируют антиинфекционные сульфаниламиды, противосудорожные средства, антиретровирусные препараты, аллопуринол, НПВП, преимущественно «оксикамового» типа, метамизол и другие пиразолоны. Современные пенициллины стали более редкой причиной тяжелых системных синдромов, зато появились данные о роли в развитии ССД/ТЭН других лекарств, частота использования которых в медицинской практике возрастает: в частности, это противогрибковые средства тербинафин и флуконазол, антидепрессант сертралин, ЛС разного действия для противоопухолевой терапии (капецитабин, афатиниб, вемурафениб, тамоксифен и др.), включая блокаторы ИКТ (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) [11, 54].

Патогенез

Предполагается, что основной вклад в развитие болезни вносит комбинация таких факторов, как химическая структура ЛС и генетические особенности организма (метаболизм лекарств, свойства молекулы HLA и клонотипов Т-клеток). В индукции ССД/ТЭН, так же как при DRESS-синдроме, задействованы разные механизмы патологической активации иммунной системы препаратами: гаптенный / прогаптенный, фармакоиммунное взаимодействие, изменение пептидов HLA, иммунная дисрегуляция. В итоге происходит клональная экспансия цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, которые прямо или косвенно разрушают кератиноциты за счет привлечения других клеток, высвобождающих медиаторы апоптоза [10, 59, 60, 61]. К основным цитотоксическим белкам, приводящим к апоптозу кератиноцитов, образованию булл, эпидермальному некрозу и повреждению других тканей, относят перфорин, гранзим, гранулизин, каспазы. В механизмах воспаления и повреждения тканей при ССД/ТЭН принимают участие и другие цитокины: TNF- α , IFN- γ , IL-6, -8, -15 и др. [59–61].

Клинические проявления

ССД и ТЭН имеют много общего в картине болезни: в обоих случаях поражаются кожа, слизистые и глаза. Различия между ними заключаются в обширности буллезных высыпаний и площади отслойки эпидермиса (табл. 7, рис. 8 и 9), вовлеченности внутренних органов (более характерно для ТЭН) и тяжести общего состояния. В течении болезни выделяют 2 фазы – острую и позднюю, а также период



Рис. 8. Синдром Стивенса–Джонсона: А – эрозии на губах; Б – распространенная пятнисто-папулезная сыпь, местами с мишеневидными сливающимися элементами; В – быстро вскрывающиеся буллы на нижних конечностях с образованием глубоких эрозий
Примечание: у пациента 28 лет через несколько дней от начала приема флуконазола повысилась температура тела до 38,2 °С, появились конъюнктивит, генерализованные высыпания на коже, эрозии на слизистых рта и пенисе.

поздних осложнений. Первые симптомы обычно неспецифичны: лихорадка, часто $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, ощущение жжения глаз, кожи, боль в горле или дискомфорт при глотании. Недомогание, миалгия и артралгия присутствуют у большинства пациентов. Как правило, продромальные признаки принимают за респираторную вирусную инфекцию. В типичных случаях эти симптомы за несколько дней предвещают манифестацию характерных поражений кожи и слизистых [11, 54, 59].

Первые кожные высыпания проявляются в виде эритематозных пятен и папул, а также багрово-красных или фиолетовых плоских мишеневидных элементов на лице и туловище. В ранней фазе еще до появления эпидермального некроза сыпь при

ССД отличается от ТЭН меньшей склонностью к слиянию, т. е. между элементами наблюдаются участки невовлеченной кожи (рис. 8). При ТЭН мишеневидные элементы быстро сливаются в обширные поля (рис. 9), иногда в дебюте наблюдается диффузное поражение кожи по типу эритродермии. С прогрессированием процесса на воспаленной и отечной коже появляются буллы (крупные размеры более характерны для ТЭН) и начинается отслойка эпидермиса вследствие некроза. Формируется феномен Никольского: при прикосновении к коже рядом с буллой происходит смещение эпидермиса (рис. 9 и 10). На месте вскрытия пузырей после отторжения кожи остаются обширные обнаженные болезненные участки: эпидермис отслаивается на уровне

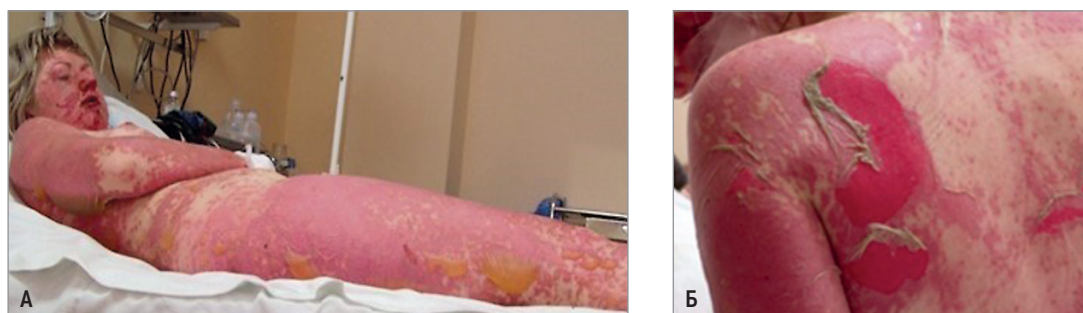


Рис. 9. Острая фаза токсического эпидермального некролиза, вызванного Бисептолом (самолечение по поводу респираторной инфекции): А – яркая эритематозная сыпь, сливающаяся в обширные поля, образование булл; Б – отслойка эпидермиса с глубокими болезненными эрозиями



Рис. 10. Острая фаза токсического эпидермального некролиза на фоне антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции комбинированным препаратом абакавира и ламивудина: А – множественные буллы и симптом Никольского; Б – отслойка эпидермиса с образованием обширных, глубоких и чрезвычайно болезненных эрозий

базального слоя, происходит потеря белка, жидкости и электролитов. У ~ 20% больных развиваются трахеит, бронхит, эзофагит, гастрит, энтероколит, цистит. Поражение глаз варьируется от относительно легкого конъюнктивита до наиболее тяжелого проявления – язвенно-некротического кератоконъюнктивита. Могут возникать передний увеит или панфталмит [11, 54, 61].

Острая фаза ССД и ТЭН продолжается от 8 до 12 дней, характеризуется стойкой лихорадкой, особенно при ТЭН; тяжелые поражения слизистых оболочек и обширная отслойка эпидермиса способствуют развитию ранних осложнений. У пациентов с ТЭН вследствие значительной потери жидкости через обнаженную кожу наблюдаются выраженные гемодинамические нарушения вплоть до гиповолемического шока с почечной недостаточностью, отклонения в водно-солевом, белковом и электролитном балансе. Страдают внутренние органы, наиболее часто отмечается поражение почечных канальцев, проявляющееся протеинурией, описаны некроз эпителия пищевода, желудка, тонкой или толстой кишки, уретры. У ~ 1/3 больных встречаются бронхолегочные осложнения: пневмония, интерстициаль-

ный пневмонит, ОРДС, бронхиолит, в т. ч. с крайне тяжелым и фатальным течением, особенно у детей. Показано, что случаи патологии бронхов и легких, потребовавшие механической вентиляции, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [62–65].

К частым и грозным осложнениям ССД/ТЭН относится присоединение инфекции, преимущественно бактериальной. Сепсис и септический шок, чаще всего вызываемые *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Enterobacteriaceae*, являются основными причинами смерти. Риск развития бактериемии выше у пациентов старше 40 лет и при отслоении кожи на > 30% площади поверхности тела [54].

Если больные не погибают в острый период (в основном ассоциируется с ТЭН), то далее начинается репарация кожи и слизистых оболочек, а также восстановление функции внутренних органов. Этот процесс продолжается 3–4 нед. и более. Возможны серьезные поздние осложнения: инфицирование кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы и роговицы, сепсис, синехии конъюнктивы, перфорация роговицы, перфорация язв желудка, кишечника и др. [11, 54]. Поздние бронхолегочные осложнения могут быть обусловлены персистирующей инфекцией вследствие контаминации поврежденных тканей в острый период, в т. ч. описано формирование хронического бронхита и бронхоэктазов в ближайшие месяцы после перенесенных ССД и ТЭН.

Наибольшее внимание привлекает развитие ОБ, в ряде случаев – в сочетании с ОП. ОБ у больных ССД и ТЭН имеет плохой прогноз вследствие развития необратимой обструкции и тяжелой ДН [62, 66–69]. Кроме того, известны случаи возникновения пневмоторакса при ОБ у больных ССД/ТЭН [70]. Клиническая манифестация ОБ наблюдается в интервале от 3 нед. до 3 мес. после репарации кожи и возникает чаще у пациентов, перенесших ССД; если ранее бронхиолит описывался преимущественно у детей, то в последние годы регистрируется и у взрослых [66, 67, 69, 71]. В одном из недавних исследований показано, что ОБ у детей с ССД встречается в 9% случаев, поэтому его нельзя назвать очень редким осложнением, как считалось в прошлом [72].

Патоморфологические исследования бронхиол умерших больных ССД/ТЭН в острой, а также в поздней фазе болезни при прогрессирующем течении ОБ с фатальным исходом легли в основу концепции об иммуноопосредованном повреждении мелких ДП с развитием хронического воспаления, обусловленного активностью различных клеток, преимущественно лимфоцитов и макрофагов. Исходом данной формы воспаления является пролиферация миофибробластов и кровеносных капилляров с формированием грануляционной ткани и фиброза, необратимой облитерации просвета бронхиол [66, 68]. Сопоставление эндоскопической картины эрозивно-язвенного поражения слизистой бронхов в острый период некроза кожи с возникновением клиниче-

ских и КТВР-признаков ОБ через несколько недель и месяцев после отслойки и репарации эпидермиса косвенно подтверждает вышеописанную концепцию [62, 65].

Есть основания полагать, что повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол при ССД/ТЭН встречается нередко, но не у всех больных в острый период эпидермального некролиза имеется яркая респираторная симптоматика и, соответственно, у них не проводят необходимые исследования. Однако при анализе ФВД через 3 мес. после острой фазы у $> 1/2$ пациентов были выявлены отклонения: в основном наблюдалось нарушение диффузии и обнаружена корреляция между снижением DL_{CO} в отдаленный период с большей площадью отслойки эпидермиса при манифестации ССД/ТЭН. Эти изменения были достаточно стойкими при повторном исследовании ФВД [73].

Диагностика

Диагноз обычно устанавливают при совокупности ряда клинических признаков [54, 59, 60], таких как:

- анамнез приема ЛС, относящихся к наиболее известным причинам ССД/ТЭН;
- продромальный период острого фебрильного заболевания и недомогания;
- быстро прогрессирующие и сопровождаемые болезненными ощущениями кожные проявления (множественные эритематозные пятна, мишеневидные поражения или диффузная эритема);
- образование булл в процессе прогрессирования сыпи;
- симптом Никольского;
- болезненные эрозии слизистых рта, глаз и/или гениталий;
- некроз и отслойка эпидермиса разной степени.

Определение лекарственной этиологии ССД/ТЭН является чрезвычайно важным, поскольку раннее прекращение действия ЛС, вызвавшего болезнь, улучшает прогноз, а также имеет первостепенное значение для предотвращения повторного применения этих препаратов в периоде реконвалесценции и в дальнейшей жизни пациентов. Оценка причинно-следственной связи препарата и болезни основана на подробном анамнезе и клинических сопоставлениях, при этом крайне полезна информация о ЛС, наиболее часто ассоциируемых с ССД/ТЭН (табл. 6). В качестве инструмента быстрой диагностики был разработан Алгоритм определения лекарственной этиологии эпидермального некролиза (*algorithm of drug causality for epidermal necrolysis* – ALDEN), хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике, особенно в сложных ситуациях, когда пациент подвергался воздействию нескольких ЛС [11, 61, 62].

Прогноз летального исхода на ранних стадиях заболевания можно быстро оценить с помощью Шкалы оценки степени тяжести токсического эпидермального некролиза (*Score for toxic epidermal necrolysis* – SCORTEN), основанной на 7 клиниче-

ских и лабораторных параметрах [59–62]. Каждый из приведенных признаков оценивается в 1 балл:

- возраст > 40 лет;
- отслойка эпидермиса на поверхности $> 10\%$ площади тела;
- диагностированная злокачественная опухоль в течение последнего года;
- тахикардия > 120 уд./мин;
- бикарбонат плазмы < 20 ммоль/л;
- глюкоза крови > 14 ммоль/л;
- мочевина сыворотки > 10 ммоль/л.

При сумме < 2 баллов риск смерти составляет $\sim 3\%$, при 2 балла – 12% , 3 баллах – 35% , 4 баллах – 58% . При итоговом результате ≥ 5 баллов риск летального исхода повышается до 90% . Площадь отслоившегося эпидермиса оценивается суммарно по буллезным проявлениям с уже отделившейся кожей и протяженности поражения с положительным признаком Никольского. Объем отслоения эпидермиса определяют как процент вовлеченной в некролиз площади поверхности тела, подсчет ведут с использованием «правила ладони». У детей и взрослых площадь ладони, включая пальцы, составляет $\sim 1\%$ от общей поверхности тела [11, 54].

Среди дополнительных методов обследования, позволяющих оценить тяжесть состояния и развитие осложнений, в первую очередь применяют гематологический анализ крови, биохимические исследования, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ. Обязательным является осмотр офтальмолога, при подозрении на изъязвление слизистых респираторного тракта, ЖКТ, мочевого пузыря проводят эндоскопию [54, 62]. Из гематологических отклонений особенно часто встречается лимфопения, реже – анемия. Эозинофилия необычна для ССД/ТЭН. Нейтропения присутствует у $\sim 1/3$ пациентов и коррелирует с плохим прогнозом. Однако введение сГКС может вызвать демаргинализацию и мобилизацию нейтрофилов в кровотоки, что может скрыть нейтропению. Гипоальбуминемия, электролитный дисбаланс и повышенное содержание в крови азота мочевины и глюкозы могут отмечаться в тяжелых случаях из-за массивной трансдермальной потери жидкости и гиперкатаболического состояния. Уровень мочевины сыворотки > 10 ммоль/л и глюкозы > 14 ммоль/л считаются маркерами тяжести заболевания. Повышение уровня АЛТ и АСТ (в 2–3 раза выше нормы) наблюдается у $\sim 1/2$ пациентов с ТЭН. Поражение почечных канальцев проявляется протеинурией [54].

Рекомендуется проводить бактериальные и грибковые посевы крови, отделяемого из эрозий кожи и слизистых оболочек, а также с установленных катетеров. Из-за высокого риска бактериальной суперинфекции и сепсиса у пациентов ССД/ТЭН посевы следует повторять каждые 48 ч на протяжении острой фазы болезни. У детей дополнительно необходимы исследования на наличие *M. pneumoniae* (полимерная цепная реакция (ПЦР) и/или серологиче-

ские тесты) на ранней стадии заболевания и через 3 нед. [54].

Дифференциальный диагноз ССД/ТЭН проводится с большим кругом заболеваний и в первую очередь с другими проявлениями лекарственной ГЧЗТ [11, 54]. Среди нелекарственных поражений ССД/ТЭН может проявлять сходство с дебютом таких заболеваний, как обыкновенная пузырчатка (*pemphigus vulgaris*), паранеопластическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, буллезное импетиго, стафилококковый синдром обожженной кожи, болезнь Бехчета, линейный IgA-зависимый дерматоз, буллезные формы псориаза и другие редкие нозологии с образованием булл. В сложных случаях для подтверждения диагноза и исключения других состояний, которые могут имитировать ССД/ТЭН прибегают к биопсии кожи, при которой отличительной чертой синдрома является некроз кератиноцитов [54].

Диагностика легочных поражений

Стандартные обязательные исследования в ранней фазе ССД/ТЭН включают рентгенографию органов грудной клетки и определение SaO_2 . К настораживающим респираторным симптомам относятся кашель и тахипноэ, первыми признаками ДН являются субнормальные значения пульсоксиметрии на фоне выраженной одышки, что диктует необходимость дальнейшего исследования газов крови. Всем пациентам с объективными физикальными признаками вовлечения органов дыхания (сухие и влажные хрипы, ослабленное дыхание и пр.) с целью ранней диагностики повреждения слизистой рекомендуется фибробронхоскопия, а для исключения бронхолита и поражения паренхимы легких – КТВР [54, 62, 69].

Для формирующегося ОБ в поздней фазе ССД/ТЭН характерны классические признаки данной патологии: прогрессирующая одышка, диффузно ослабленное дыхание, сухие свистящие хрипы, иногда инспираторный «писк» при аускультации, снижение SaO_2 . При исследовании ФВД выявляет выраженную необратимую бронхиальную обструкцию и снижение DL_{CO} . При парной КТВР (инспираторно-экспираторной) чаще всего обнаруживают мозаичную картину, воздушные ловушки, утолщение стенок бронхоил, а при длительном течении ОБ – бронхоилобронхоэктазы. У больных с анамнезом ССД/ТЭН и клиническими, функциональными, а также КТВР-признаками ОБ, в биопсии легких для подтверждения диагноза обычно нет необходимости [66, 67, 68, 71].

Лечение

При ССД/ТЭН вовлекаются многие системы и органы, поэтому при ведении больных требуется мультидисциплинарный подход. В острой фазе лечение проводят в отделении интенсивной терапии специализированной дерматологической или алергологической клиники либо в ожоговом центре.

К основным принципам терапии ССД/ТЭН относятся [59–62, 74]:

- исключение подозреваемого ЛС и не использование для лечения препаратов с возможными перекрестными свойствами;
- коррекция водно-электролитного и белкового баланса;
- борьба с тепловыми потерями;
- местное лечение поражений кожи и слизистых;
- профилактика и лечение вторичного инфицирования;
- контроль боли и другая симптоматическая терапия по показаниям, при этом следует применять только самые необходимые ЛС, избегая неоправданной полипрагмазии.

Вышеприведенный комплекс воздействий в настоящее время общепринят и называется поддерживающим, или базисным. Поддерживающее лечение предусматривает обязательную местную терапию поражений кожи, слизистых и глаз, которая напоминает противоожоговую. Детали лечения при вовлечении тех или иных органов приведены в специальных руководствах, клинических рекомендациях и обзорах [11, 59–61, 74]. Для эффективной терапии мультиорганных проявлений требуется привлечение различных узких специалистов: оториноларингологов, офтальмологов, дерматологов, гинекологов, урологов, пульмонологов, алергологов-иммунологов и др. Важным компонентом базисного лечения служит инфузионная терапия с целью предотвращения гипоперфузии органов-мишеней, электролитного и белкового дефицита, а также уменьшения интоксикации. Необходим мониторинг баланса жидкости, оцениваемый по диурезу, который следует поддерживать на уровне 0,5–1,0 мл/кг/ч [54, 59].

Для борьбы с тепловыми потерями больного рекомендуется помещать в индивидуальную палату, в которой сохраняют окружающую температуру 30–32 °С, для чего используют направленный поток подогретого воздуха. Обязательно полноценное питание для восполнения значительной потери белка: до 20–25 ккал/кг в сутки в острой фазе и до 25–30 ккал/кг в сутки в период восстановления. При невозможности самостоятельного приема пищи применяют назогастральное кормление специальными питательными смесями. Важна адекватная анальгезия: при умеренной боли может подойти парацетамол, в то время как в тяжелых случаях в качестве препаратов выбора следует рассмотреть опиаты.

Системную АБТ начинают при первых признаках инфекции в местах поражения кожи и слизистых, при увеличении количества бактерий в культуральных посевах, при общем ухудшении состояния, сопровождаемого нейтрофилией и повышением уровня С-реактивного белка (СРБ). Выбор противомикробных препаратов должен быть основан на конкретных данных культуральной диагностики, но до получения результатов исследования терапию начинают с АБ широкого спектра действия с меньшими токсиче-

скими эффектами: пенициллинов, в т. ч. защищенных, цефалоспоринов II–IV поколений, макролидов новых поколений, монобактамов, фторхинолонов III–IV поколений. Следует помнить, что при ССД/ТЭН возможно развитие сепсиса, вызванного грамотрицательной (в т. ч. синегнойной) и грибковой инфекциями. Безусловно, АБ должны быть назначены с учетом фармакологического анамнеза и алергенных перекрестных свойств препаратов [54].

Спорным до сегодняшнего дня является назначение сГКС, тем не менее преобладает мнение, согласно которому наиболее оправдано лечение сГКС, которые следует начинать как можно раньше (не позднее 24–48 ч от возникновения симптомов). Рекомендуют средние или умеренно высокие дозы (1–2 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона) в течение 3–5 дней с быстрым снижением объема терапии и полной отменой к 10–14-му дню, что уменьшает риск вторичного инфицирования. Если больной поступает в состоянии, когда уже произошла обширная отслойка эпидермиса, сГКС не рекомендованы, так как в подобной ситуации такие препараты увеличивают риск сепсиса и катаболизма белков и снижают скорость эпителизации [54, 59–61, 74].

В последние годы в терапии ССД/ТЭН стали широко использоваться Ig для внутривенного применения (IVIg). Предполагается, что механизм их действия обусловлен антителами к FasL (Fas-лиганд – молекула семейства TNF) – одному из наиболее агрессивных цитотоксических белков, продуцируемых CD8⁺ Т-лимфоцитами. Антитела к FasL блокируют молекулярное взаимодействие с Fas-рецепторами и в результате уменьшают апоптоз кератиноцитов. Недавний метаанализ показал, что высокие дозы IVIg (≥ 2 г/кг) оказывают положительный эффект, позволяя снизить смертность от ССД/ТЭН [61]. В ряде национальных клинических рекомендаций IVIg включены как дополнение к базисному лечению и иммуносупрессивной терапии для наиболее тяжелых пациентов с ТЭН и большой площадью поражения кожи. Рассчитанную высокую суммарную дозу IVIg вводят в острой фазе болезни в течение 2–3 дней [59–61].

На протяжении многих лет при лечении ССД/ТЭН применяется плазмаферез, целью которого является удаление из крови пациента патогенных факторов, таких как причинно-значимое лекарство, его метаболиты и вызванные заболеванием цитокины, хемокины. Опубликованы описания отдельных клинических случаев и серийных наблюдений положительного эффекта плазмафереза, назначаемого при отсутствии результата от проводимой терапии. Использовались разные комбинации: с сГКС и/или IVIg (последние вводились после удаления плазмы). Плазмаферез проводят только в острую фазу ССД/ТЭН через день или ежедневно с тщательным мониторингом содержания белка и электролитов в сыворотке больного. Следует учитывать, что в про-

цессе плазмафереза «вымываются» и те системные ЛС, которые назначаются для лечения ССД/ТЭН (сГКС, АБ и пр.), поэтому необходимо планировать начало сеанса удаления плазмы с учетом фармакокинетики терапевтических препаратов [60].

Лечение бронхолегочных поражений

В острой фазе ССД/ТЭН быстрое определение причинно-значимого препарата и исключение его приема, а также своевременная диагностика и терапия респираторных проявлений позволяют улучшить прогноз и предотвратить ранние и поздние осложнения [62]. Используют все общие подходы к лечению ССД/ТЭН, описанные выше. При появлении респираторных симптомов и гипоксемии необходимо дополнительное применение кислорода, бронходилататоров, санация бронхов с помощью фибробронхоскопии [62]. В период репарации кожи и слизистых, когда значительно уменьшаются болевые ощущения, желательны дыхательная гимнастика и лечебная физкультура.

До выписки из стационара следует оценить ФВД для раннего распознавания нарушений, в первую очередь обструктивных. Также рекомендовано повторять функциональные исследования в динамике при последующем наблюдении пациентов [62, 73]. При поздней диагностике ОБ через несколько месяцев после острой фазы ССД/ТЭН применение различных схем лечения в большинстве случаев не дает ожидаемого результата вследствие сформировавшихся необратимых изменений в бронхиолах, что в конечном итоге приводит к инвалидизации и смерти – как правило, довольно быстро [66, 68].

В то же время описаны единичные случаи относительно благоприятного течения ОБ при сохраняющемся выраженном снижении ФВД. В таких случаях при диагностике ОБ пациентам сразу назначали комбинированные препараты иГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов, в отдельных случаях – в сочетании с ингаляционными антихолинергиками, а также азитромицин в качестве противовоспалительного препарата для постоянного приема 3 раза в неделю. В процессе продолжительной терапии и наблюдения (до 10 лет) удалось отменить сГКС, отпала необходимость в постоянной кислородотерапии, повысилась толерантность к физической нагрузке по результатам 6-минутного шагового теста [67, 69, 71].

У пациентов с ОБ и прогрессирующей ДН, не отвечающих на фармакотерапию, еще одной возможной опцией, продлевающей жизнь, является трансплантация легких [67, 69].

Системный лекарственный васкулит

Среди причин системного лекарственного васкулита (СЛВ) – большое количество лекарств, относящихся ко многим фармакологическим группам (табл. 6). Список препаратов расширяется по мере внедрения в клиническую практику все новых направлений терапии и ЛС. Сульфаниламиды, АБ,

НПВП и другие низкомолекулярные препараты могут вызывать разные клинические варианты, включая ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) и приводить к иммуноопосредованным поражениям сосудов легких [24, 75, 76]. Привлекает внимание частая связь ANCA-ассоциированного васкулита с антиревматоидными лекарствами и биологическими препаратами [24, 77]. Врачам следует иметь в виду, что причиной системного васкулита с вовлечением легких может также оказаться смесь кокаина и левамизола у лиц, употребляющих наркотики. Левамизол, по-прежнему применяющийся в качестве антигельминтного средства, добавляют к кокаину, так как он усиливает его эйфорическое действие, несмотря на фальсификацию «чистоты» наркотического порошка. Патологию, индуцированную этой смесью, называют кокаин-левамизол-ассоциированный аутоиммунный синдром, к основным клиническим проявлениям которого относят нейтропению и васкулит, при этом нередко обнаруживают ANCA [11, 78].

Патогенез

Патогенез СЛВ изучен фрагментарно и пока недостаточно ясен. Лекарственно-индуцированные иммунологические механизмы этого варианта васкулита наиболее часто рассматривается в рамках III типа аллергии (иммунокомплексного). Образующиеся иммунные комплексы активируют систему комплемента и откладываются в стенках мелких сосудов (артериол, капилляров и венул). Хемотаксическое привлечение и стимуляция фрагментами комплемента нейтрофилов усиливают сосудистое повреждение и проницаемость, что сопровождается экссудацией эритроцитов, фибрина и плазмы. Активированные нейтрофилы экспрессируют поверхностные цитоплазматические антигены, такие как протеиназа-3, миелопероксидаза, эластаза и другие белки, обладающие свойствами ферментов. Возможно, этот процесс связан с накоплением в нейтрофилах лекарств и их метаболитов, которые могут изменять свойства нейтрофильных белков и делать их иммуногенными, в результате чего образуются ANCA. В развитии системного процесса дополнительно участвуют Т-лимфоциты и другие эффекторные клетки воспаления, так как в крови больных повышается уровень IL-1, -6, -8 и TNF- α [24].

Клинические проявления

Выделяют следующие основные симптомы СЛВ [24, 75]:

- пальпируемую пурпуру, или петехиальную сыпь, или уртикарный васкулит;
- субфебрильную лихорадку;
- недомогание;
- артралгии и миалгии.

Дополнительно с разной частотой и интенсивностью поражаются почки (гломерулонефрит), лег-

кие (альвеолярные геморрагии) и нервная система (нейропатия). Альвеолярные геморрагии обычно проявляются кашлем, кровохарканьем и одышкой. Иногда развивается ОРДС [21, 79].

Признаки иммунокомплексного васкулита, как правило, возникают через 1–3 нед. после начала приема ЛС [75]. Период индукции причинно-значимым лекарством ANCA-ассоциированного СЛВ может продолжаться несколько месяцев, а иногда и лет, что наблюдается при длительной терапии антиревматоидными или биологическими препаратами. Клиническая манифестация ANCA-ассоциированного СЛВ сходна с аутоиммунными идиопатическими формами, чаще всего картина напоминает микроскопический полиангиит, реже гранулематозный ангиит и в последнюю очередь ЭГПА [24]. При этом ЛС могут быть триггерами развития ЭГПА, но «чистый» лекарственный вариант этого заболевания не описан, т. е. после отмены причинно-значимого препарата выздоровление не наступает, в отличие от истинных лекарственно-индуцированных васкулитов.

Диагностика

Диагностика СЛВ основана на совокупности клинических признаков и результатах различных дополнительных методов исследования, а также обязательном исключении других вариантов васкулитов. К необходимым методам обследования, позволяющим на первом этапе определить степень выраженности воспаления и вовлеченность того или иного органа, относятся гематологический анализ крови, общий анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь, КТВР органов грудной клетки и биохимические анализы, включающие определение уровня СРБ, креатинина, АСТ, АЛТ. У пациентов с лекарственными васкулитами могут быть повышены значения СОЭ, СРБ, иногда наблюдаются умеренная анемия и эозинофилия, однако нередко все показатели находится в пределах нормы, т. е. эти параметры не обладают к тому же и высокой чувствительностью. Выраженная эозинофилия не характерна для «истинного» СЛВ, однако может свидетельствовать об ЭГПА. Гематурия, протеинурия и повышенный уровень креатинина в сыворотке крови указывают на вовлечение почек [24, 75].

В рамках первичной диагностики для верификации васкулита практически всегда должно выполняться гистологическое исследование пораженных участков кожи, предпочтительно с применением иммунофлуоресценции для выявления иммунных комплексов и определения типа антител, их формирующих. Лейкоцитокластический некротизирующий васкулит мелких сосудов, характерный для лекарственных форм, может быть проявлением и других заболеваний. Поэтому необходимо углубленное обследование для диагностики варианта васкулита и фоновых (основных) заболеваний, в первую очередь инфекционной и аутоиммунной природы с применением соответствующих лабораторных панелей

[11, 24, 75]. Для СЛВ отсутствуют специфические клинические и лабораторные признаки, но предполагать лекарственную этиологию васкулита надо всегда, если болезнь развивалась на фоне приема «скомпрометированных» препаратов.

Рентгенография обладает низкой чувствительностью и специфичностью в диагностике вовлечения легких при васкулитах, поэтому при респираторных симптомах или подозрительных признаках на рентгенограмме рекомендуется КТВР с контрастированием [80]. Основные результаты КТВР легких включают утолщение стенки сосудов, множественные рассеянные 1- или 2-сторонние затемнения, узелки с централобулярным и перибронхиальным распространением, затемнения по типу «матового стекла», иногда уплотнение паренхимы (консолидация). Редко могут наблюдаться «симптом ободка» и ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой». Картина диффузного альвеолярного кровоизлияния, ассоциированного с васкулитом, на КТВР проявляется распространенными очаговыми затемнениями по типу «матового стекла», обычно с 2-сторонним распределением [80].

Для диффузных альвеолярных геморрагий помимо 2-сторонних инфильтратов в легких характерно снижение уровня гемоглобина в крови, в т. ч. при отсутствии кровохарканья, что может наблюдаться при СЛВ [24, 75, 79]. В такой ситуации получение с помощью БАЛ геморрагической жидкости служит важным диагностическим признаком, однако требуется исключение других причин, включая инфекции. Хотя биопсия легких не рекомендована широко, она является «золотым стандартом» в диагностике диффузных альвеолярных геморрагий и легочного капиллярита при системных васкулитах различной природы [79]. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит относят к наиболее распространенным причинам альвеолярных кровотечений, тогда как они встречаются крайне редко при ЭГПА. Инфильтративные изменения в легких в сочетании с высокой эозинофилией крови и мокроты (или жидкости БАЛ) у больных с признаками системного васкулита, развившегося на фоне БА и РС, напротив, характерны для ЭГПА [21, 24, 75, 79].

Лечение

Основным терапевтическим вмешательством является немедленная отмена причинно-значимого ЛС. При ранней диагностике лекарственной природы васкулита до развития необратимых изменений в органах-мишенях прогноз благоприятный. Если причиной послужил жизненно необходимый препарат, его заменяют на лекарство другой химической структуры. Наиболее сложной задачей представляется смена препарата антиреоеидной терапии, так как все используемые на сегодняшний день ЛС этой группы способны вызывать ANCA-ассоциированный васкулит [24].

У пациентов с высокой активностью воспаления и выраженным повреждением органов проводится интенсивная иммуносупрессивная терапия, позволяющая уменьшить функциональную недостаточность и предотвратить прогрессирование до тяжелого необратимого заболевания. Рекомендуется преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки в течение первых 4–8 нед. с последующим постепенным снижением дозировки в течение 6–12 мес. При развитии ДН, альвеолярном кровотечении и прогрессирующей почечной недостаточности лечение включает циклофосфамид и ГКС в высоких дозах. Может быть рассмотрена пульс-терапия внутривенным метилпреднизолоном в дозе 1 000 мг/сут в течение 3 дней. Кроме того, у больного с опасными для жизни легочными геморрагиями может оказаться эффективным плазмаферез с целью удаления циркулирующих иммунных комплексов. Как альтернатива циклофосфамиду и сГКС при развитии побочных эффектов применяется микофенолата мофетил [24, 75].

Разрешение клинических проявлений обычно наблюдается в пределах от 1–4 нед., за исключением случаев тяжелого поражения органов. Общие симптомы (лихорадка, артралгия, недомогание) могут резко исчезнуть только в результате прекращения приема «виновного» ЛС. Полное излечение ЛСВ происходило в большинстве описанных в публикациях случаев, однако у некоторых пациентов отмечались стойкие лабораторные отклонения (повышенный уровень креатинина сыворотки, протеинурия) на протяжении длительного периода. Если сформировался гломерулонефрит, то существует высокий риск развития хронической почечной недостаточности [24, 75].

Лекарственно-индуцированная волчанка

Лекарственно-индуцированная волчанка (ЛИВ), или синдром лекарственной волчанки, определяется как состояние, характеризующееся клиническими проявлениями и иммунопатологическими сывороточными маркерами, аналогичными таковым при идиопатической красной волчанке, но связанное с воздействием определенных ЛС в течение длительного времени (месяцев или лет) и проходящее после того, как прекращен прием этиологического агента. Лекарственная форма составляет 6–12% всех случаев волчанки, а заболеваемость ЛИВ регистрируется с частотой от 15 000 до 30 000 новых случаев в год, по данным медицинской статистики США. Обычно системная ЛИВ почти одинаково часто встречается у мужчин и женщин и преобладает у пожилых людей, в отличие от идиопатических форм волчанки, которой болеют преимущественно молодые женщины [25, 81]. По аналогии с идиопатической красной волчанкой, ЛИВ подразделяют на три основные формы: системная волчанка, подострая кожная волчанка и хроническая кожная волчанка. Учитывая, что поражение легких встречается при системной ЛИВ, далее будет рассматриваться только эта форма.

Этиология

В настоящее время > 100 лекарств нескольких фармакологических групп и разной химической структуры идентифицированы как причина ЛИВ (табл. 6), и этот список ежегодно дополняется. Препараты, известные как причины системной ЛИВ, были классифицированы на 4 категории по степени риска для пациента на основании данных о частоте развития болезни при их длительном приеме. Выделяют категории высокого, среднего, низкого и очень низкого уровня риска [81]. Из давно используемых ЛС прокаинамид и гидралазин чаще всего вызывают системную ЛИВ, при этом риски достигают 30% для прокаинамида и 5–10% – для гидралазина, в связи с чем эти препараты очень редко. В последние годы появляется все больше сообщений об индукции СКВ препаратами для таргетной иммунотерапии ревматических и онкологических заболеваний. В соответствии с базой данных безопасности лекарств (*VigiBase*) Всемирной организации здравоохранения (ОЗ), на сегодняшний день первое место занимают ингибиторы TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), среди новых причин отмечаются противоопухолевые ЛС-блокаторы ИКТ (ипилиумаб, ниволумаб, пембролизумаб). Следует подчеркнуть, что случаи, связанные с инфликсимабом, стали регистрироваться в педиатрической популяции, и это означает, что ЛИВ также следует подозревать и у детей, длительно принимающих определенные препараты. Еще одна группа ЛС, называемых в последнее время в качестве этиологических для ЛИВ, – это широко применяемые ингибиторы протонной помпы (ИПП). К возможным триггерам отнесены также соли золота, пеницилламин, НПВП, оральные контрацептивы, препараты растительного происхождения, такие как проростки люцерны, эхинацея и фитомелатонин [11, 25, 81].

Патогенез

По-видимому, нет единого механизма формирования болезни у разных индивидуумов при лечении гетерогенными ЛС. Предполагается, что ведущими компонентами развития заболевания являются генетическая предрасположенность, особенности биотрансформации ЛС и иммунная дисрегуляция [25, 81]. В некоторых исследованиях была показана связь между возникновением ЛИВ и определенными гаплотипами HLA, свидетельствующими о склонности к развитию лекарственной волчанки, по аналогии с идиопатическим вариантом болезни. Патогенез ЛИВ, связанной с вмешательством в иммунную систему таргетных биологических препаратов, в последние годы привлекает особое внимание. В частности, предполагается, что ингибиторы TNF- α вызывают «цитокиновый сдвиг»: подавляя активность Th1, стимулируют иммунный ответ на цитокины, продуцируемые Th2. Кроме того, возможно, что системное ингибирующее действие данных ЛС угнетает активность клеток, фагоцитирующих фраг-

менты погибших нейтрофилов. Это замедляет их клиренс и, таким образом, способствует выработке аутоантител против ДНК и других аутоантигенов. Кроме того, при терапии анти-TNF- α может подавлять цитотоксические Т-клетки, что приводит к снижению элиминации продуцирующих аутоантитела В-клеток [82].

Независимо от иницирующих механизмов при ЛИВ, как и идиопатической СКВ, происходит утрата функции иммунологической толерантности к собственным антигенам, в результате чего формируется иммуноопосредованное повреждение органов-мишеней. Важной иммунологической характеристикой ЛИВ является наличие антиядерных антител (АНА), обладающих специфичностью к различным ядерным антигенам (гистонам и другим белкам). Антигистоновые антитела при ЛИВ обнаружены у > 95% больных, принимающих прокаинамид, гидралазин, хлорпромазин и хинидин и в 30–50% случаев болезни, связанной с такими ЛС, как пропилтиоурацил и статины. Новые иммунологические черты ЛИВ приобрела с началом применения биологических препаратов – сначала ингибиторов TNF- α , а затем и других ЛС, вмешивающихся в функции иммунной системы. На фоне лечения этими лекарствами спектр профилей аутоантител расширился. Также, как и при классической СКВ, у пациентов стали регистрироваться антитела к двуспиральной ДНК (дс-ДНК), к экстрагируемому ядерным антигенам и другие. Следует отметить, что при ЛИВ, вызванной гидралазином, пропилтиоурацилом и ингибиторами TNF- α , у некоторых больных были дополнительно обнаружены ANCA; возможно, это связано с активным участием в патогенезе нейтрофилов [82].

Клинические проявления

ЛИВ обычно возникает спустя месяцы от начала приема ЛС с вариациями от нескольких недель до нескольких лет. Могут отмечаться и особенности, обусловленные препаратом, вызвавшим болезнь.

ЛИВ, развившаяся на фоне приема низкомолекулярных ЛС, характеризуется появлением лихорадки, миалгии, артралгии, артрита, серозита и сыпи. Артралгия относится к самым ранним симптомам, и при тщательном расспросе ее обнаруживают у большинства пациентов. Может наблюдаться умеренная потеря веса. Плеврит как форма серозита встречается в 1–22% случаев гаптен-ассоциированной ЛИВ. Относительно нечасто регистрируют перикардит, поражение почек, печени и центральной нервной системы, а также гематологические аномалии (анемию, лейкопению, тромбоцитопению). Кожные симптомы при системной ЛИВ, вызванной гаптенами, по сравнению с идиопатической СКВ возникают гораздо реже. Если они появляются, то бывают многообразными и, в частности, включают эритему лица с фотосенсибилизацией, узловатую эритему, пурпуру, а также уртикарный и некротизирующий васкулит с изъязвлениями кожи [11, 25].

Для клиники ЛИВ, индуцированной ингибиторами TNF- α , характерно многообразие проявлений. Кроме возникновения или очевидного нарастания интенсивности общих неспецифических симптомов (лихорадки, артралгии, миалгии, астении), которые в более мягкой форме могут присутствовать исходно в рамках основного заболевания, проступают новые черты. При нозологиях, изначально не связанных с поражением суставов (например, болезнях кишечника), появляются признаки полиартрита, полисиновиита, отмечаемые у $1/3$ – $1/2$ пациентов, а по некоторым данным – в 80% случаев. У больных аутоиммунными артритом, несмотря на терапию ингибиторами TNF- α , наблюдается прогрессирующее, с непрерывными обострениями течение с выраженными экссудативными суставными проявлениями. Важно подчеркнуть, что отмечается высокая частота кожных высыпаний, обычно таких же, как при идиопатической СКВ: своеобразная эритема на скулах («бабочка») и фотосенсибилизация, иногда дисконидная инфильтрация на лице и теле и спорадически пурпура на ногах, язвы слизистых и алопеция [82, 83].

Обнаруживается также и другое синдромальное сходство с идиопатической волчанкой: гемолитическая анемия, лейкопения и тромбоцитопения (до 22%), плевроперикардиальный выпот (до 24% случаев), у 20–40% больных возможен пневмонит [81–83]. Реже встречается наиболее тяжелая патология, такая как нефрит, поражение нервной системы, клапанов сердца и тромбоз глубоких вен. И, наконец, родство с классической СКВ демонстрирует иммунологический профиль: у подавляющего большинства пациентов выявляют АНА и антитела к дсДНК и у $> 1/2$ – антитела к гистонам и низкий уровень комплемента сыворотки [81–83].

Диагностика

Не существует общепринятых критериев или специфических тестов для диагностики ЛИВ, однако диагноз весьма вероятен при наличии следующих признаков [81, 82]:

- отсутствия в анамнезе данных за волчанку и другие аутоиммунные заболевания;
- появления подозрительных симптомов после длительного приема ЛС;
- по крайней мере 1 клинического признака волчанки;
- хотя бы 1 серологического критерия СКВ (например, АНА, антитела к дсДНК);
- исчезновения симптомов волчанки с прекращением воздействия причинно-значимого лекарства.

При обследовании больных ЛИВ применяют различные методы лабораторной диагностики с целью выявления серологических признаков волчанки и оценки интенсивности иммунного воспаления. Для обнаружения маркеров волчанки, которые в т. ч. помогают в дифференциальной диагностике с другими аутоиммунными заболеваниями, используют широ-

кий спектр иммунологических тестов [11, 25, 81, 82]. Обязательна консультация врача-ревматолога.

Инструментальные исследования проводятся по показаниям в зависимости от органного вовлечения и функциональных нарушений. При наличии респираторных симптомов необходима КТВР органов грудной клетки.

Поиск специфической лекарственной причины волчанки возможен с помощью анамнеза и эффекта элиминации: если природа болезни связана с воздействием ЛС, то после его отмены проявления ЛИВ постепенно исчезают, включая и серологические маркеры. Однако для нормализации показателей АНА и других антител антиядерного спектра может потребоваться длительное время (у некоторых пациентов аутоантитела могут регистрироваться в течение ≥ 1 года), поэтому для оценки положительной динамики ориентируются и на симптомы, и на данные анализов [25, 81, 82].

Лечение

Терапию начинают с прекращения приема вызывающего подозрения препарата (или препаратов, если таковых несколько). Жизненно необходимые ЛС заменяют на те, которые вызывают ЛИВ. Затем следует лечить определенные клинические проявления, пока они не исчезнут, используя те же подходы, что и у пациентов с идиопатическими формами СКВ, так как не проводились рандомизированные исследования по оптимальной терапии ЛИВ [25, 81, 82]. Серозит и пневмонит при ЛИВ обычно поддаются терапии сГКС, при артралгии и артрите назначают НПВП, а кожные локализованные проявления лечат топическими ГКС [11, 25, 82].

Известно, что ингибиторы TNF- α могут служить триггерами развития идиопатической СКВ. Поэтому до инициации биологической терапии у больных ревматоидным артритом рекомендуется провести полноценное иммунологическое обследование для исключения «перекреста» с СКВ, так как данное заболевание является противопоказанием для применения анти-TNF- α [81].

Реакции лекарственной гиперчувствительности, возникающие в процессе терапии болезней органов дыхания

Развитие реакций ЛГЧ, как уже было отмечено ранее, является нередкой проблемой при лечении различных заболеваний и отмечается в среднем у 7% взрослых и 1% детей [1]. В то же время есть определенный круг ЛС (табл. 2 и 3), терапия которыми повышает популяционный риск иммунологической и неиммунологической ЛГЧ, а препараты, наиболее часто используемые для лечения болезней органов дыхания, занимают «лидирующие» позиции в этом списке. В первую очередь, речь идет об АБ и об антимикробных ЛС в целом, которые, по данным эпидемиологических исследований, делят 1-е и 2-е места

с НПВП как у взрослых, так и у детей как главные причинные факторы наиболее частых кожных проявлений ЛГЧ – крапивницы и макулопапулезных экзантем (МПЭ), а также лекарственно-индуцированной анафилаксии [4, 84–86].

Известно, что ЛГЧ относится к типу «В» побочного действия ЛС и определяется как «непредвиденная и непредсказуемая» реакция, поскольку не связана с механизмом действия препарата [1, 2]. Однако, несмотря на такую «непредсказуемость», тщательный сбор фармакологического и аллергологического анамнеза, оценка фоновых заболеваний и применяемых ЛС позволяют снизить риск развития ЛГЧ с учетом исходных характеристик пациентов и препаратов.

Основные факторы риска ЛГЧ подразделяют на две группы: 1) связанные с пациентом; 2) связанные с ЛС и режимом лечения [11, 20].

К факторам риска, связанным с пациентом, относятся:

- ЛГЧ в личном анамнезе;
- женский пол (ЛГЧ, как и другие побочные эффекты ЛС, у женщин наблюдаются на 35% чаще, чем у мужчин);
- БА (у таких больных выше риск реакций на АСК и НПВП, а также чаще развиваются легочные синдромы, сопровождаемые эозинофилией);
- хроническая идиопатическая крапивница (у таких пациентов прием АСК и НПВП часто усугубляет течение болезни за счет неиммунологической ГЧ);
- атопия (не является фактором риска Т-клеточных кожных и органных проявлений, а также системных реакций, за исключением анафилаксии и сывороточной болезни у пациентов с эпидермальной аллергией при введении им гетерологичных белковых препаратов);
- атопические заболевания (риск аллергии к АБ не повышается, но течение анафилаксии у этих пациентов отличается выраженной тяжестью);
- определенные гаплотипы HLA (имеют значение в развитии тяжелых системных реакций ГЧЗТ);
- муковисцидоз (увеличивает частоту аллергии к АБ, вероятно, потому что эта категория больных получает многократные длительные курсы АБТ; анафилактические реакции у пациентов с муковисцидозом, как правило, сопровождаются бронхиальной обструкцией);
- ВИЧ (такие пациенты страдают от проявлений ЛГЧ в 3–50% случаев, а распространенность кожных реакций, особенно обусловленных котримоксазолом, у них в 10–100 раз выше, чем в популяции);

К факторам риска ЛГЧ, связанным с ЛС и режимом лечения, относятся:

- высокая иммуногенность препарата (для IgE- и IgG-опосредованных реакций наибольший риск связан с ЛС белкового происхождения с высоким молекулярным весом > 1 000 Да);

- низкомолекулярные ЛС с высокой реактогенностью (АБ, особенно β-лактамы и фторхинолоны, сульфаниламиды, НПВС, йод-РКС, миорелаксанты);
- частота назначения препаратов (АБ и НПВС наиболее широко используются в разных областях медицины);
- прерывистые и повторные курсы (обладают большим сенсibiliзирующим потенциалом, чем непрерывное лечение);
- путь поступления ЛС в организм (парентеральный способ введения считается более иммуногенным, чем пероральный; местное, в т. ч. ингаляционное, применение обладает очень высокими сенсibiliзирующими свойствами).

Если, несмотря на всесторонний анализ имеющихся факторов риска, после инициации терапии тем или иным ЛС реакция ЛГЧ все-таки развивается, врач любой специальности должен оценить клиническую картину и тяжесть состояния больного, поставить предварительный диагноз и оказать неотложную помощь. Далее, в зависимости от клинического фенотипа и патогенеза реакции ЛГЧ, а также ситуации, связанной с тяжестью основной болезни пациента, необходимо принять решение о замене назначенного ЛС на другой препарат или, в некоторых случаях неиммунологической ГЧ, об изменении пути и скорости введения необходимого лекарства и проведении премедикации. Конечно, желательна консультация специалиста – аллерголога-иммунолога, но при urgentных состояниях это не всегда возможно, поэтому каждый врач в таких условиях действует самостоятельно.

В подавляющем большинстве (80–96%) случаев при острых проявлениях ЛГЧ наблюдается поражение кожи, а при развитии системных реакций кожный синдром часто формируется первым [1, 4, 11]. Это связано с тем, что кожа является важным органом иммунной системы с большой площадью, а также принимает активное участие в метаболизме лекарственных препаратов. Кроме того, кожа отличается высокой чувствительностью ирритантных рецепторов (зуда, боли), легко доступна для осмотра как врачом, так и самим пациентом, поэтому на элементы сыпи, как правило, быстро обращают внимание. В табл. 9 представлены наиболее распространенные в общей клинической практике проявления ЛГЧ с вовлечением кожи, развивающиеся при терапии многих заболеваний, в т. ч. болезней органов дыхания [1, 4, 74, 84–86]. АБ способны вызывать все клинические манифестации ЛГЧ, приведенные в табл. 9, и индуцировать различные типы иммунологических и неиммунологических реакций [85].

Крапивница

Лекарственная этиология крапивницы чрезвычайно многообразна и включает большой список полноценных белковых антигенов, гаптенных и триггеров неиммунологической ГЧ [1, 4, 11]. Если паци-

Таблица 9. Основные проявления реакций лекарственной гиперчувствительности с вовлечением кожи

Клинические формы	Хронология симптомов после повторной экспозиции ЛС	Основные клинические проявления
Крапивница	Начало от нескольких минут до 6 ч. Быстрая эволюция и исчезновение отдельных элементов (≤ 24 ч)	Белые или бледно-розовые (иногда яркие), разной величины зудящие волдыри, окруженные красной каймой. Могут возникать на фоне диффузного покраснения кожи. Локализация: туловище, лицо или весь кожный покров. Нередко – вовлечение слизистых (ангиоотек)
Макулопапулезная экзантема	Начало от 6 до 72 ч. Разрешение острого воспаления в течение 7–10 дней	Пятна, папулы, иногда сливающиеся. При инволюции – пигментация, шелушение. Локализация: туловище, конечности или диффузная сыпь
Фиксированная эритема (фиксированные высыпания)	Начало от 30 мин до 8 ч. Разрешение острого воспаления в течение 7–10 дней	Эритематозные или фиолетовые пятна, в центре которых могут быть буллы, эрозии. Жжение, зуд, длительная гиперпигментация. Появление в том же месте при повторном применении ЛС. Локализация: конечности, гениталии, слизистые
Многоформная эритема	Начало от 24 до 48 ч. Разрешение в течение 1–3 нед.	Эритематозные папулы округлой формы с темным центром, напоминающим мишень. В центре очага может быть везикула или пузырь. Локализация: чаще конечности, в т. ч. ладони, туловище. При инволюции возможна пигментация
Узловатая эритема	Начало от 3 до 5 дней. Разрешение в течение нескольких недель	Двусторонние симметричные пальпируемые болезненные узлы, не склонные к изъязвлению, 2–5 см в диаметре, темно-красного или фиолетового цвета, горячие на ощупь. Наиболее частая локализация: голени, реже бедра, предплечья, плечи. При инволюции – остаточная пигментация
Постинъекционные местные реакции	Начало от 24 до 48 ч. Разрешение в течение 1–3 нед., иногда нескольких месяцев	Сначала в месте инъекции появляются яркая эритема и отек, сопровождаемые зудом и жжением, затем формируется плотный болезненный инфильтрат, в центре которого могут быть везикулы, редко буллы или признаки некроза. В случае некроза остаются рубцы
Васкулит кожи	Начало от 6–12 до 3–5 дней. Разрешение в течение 1–2 нед.	Пальпируемая пурпура – слегка возвышающиеся геморрагические высыпания или уртикарный васкулит, проявляющийся стойкими волдырями, сохраняющимися > 24 ч, с остаточной пигментацией
Сывороточная болезнь (сывороточноподобный синдром)	Начало от 6–12 ч до 3–5 дней. Разрешение при нетяжелой форме в течение 2 нед.	Распространенные высыпания: стойкая крапивница, или уртикарный васкулит, или пятнисто-папулезная сыпь, или пальпируемая пурпура. Лихорадка, лимфаденопатия, артралгия, артрит, миалгия, недомогание
Аллергический контактный дерматит	Начало от 24 до 72 ч. Разрешение острого воспаления в течение 7–10 дней	В месте контакта ЛС с кожей – эритема, отек, папулы, везикулы, нередко сливающиеся; иногда буллы. Высыпания сопровождаются зудом или ощущением жжения

Примечание: ЛС – лекарственное средство.

ент начал лечение ЛС-гаптенем впервые в жизни, то IgE-опосредованная аллергия обычно развивается в течение 1–2 нед. После этого этапа введение очередной дозы лекарства инициирует реакцию «аллерген – антитело» на поверхности клеток-мишеней с последующим образованием и высвобождением воспалительных медиаторов через 15–20 мин, реже – в течение 1–2 ч. Иногда ответ задерживается до 6 ч. Среди АБ, обладающих свойствами гаптенев, наиболее частыми причинами крапивницы являются β -лактамы (в основном пенициллины и цефалоспорины), а также фторхинолоны.

Неиммунологическая ГЧ приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов очень быстро – в течение нескольких минут после первого приема ЛС. При этом обнаружено, что фторхинолоны могут выступать не только в роли гаптенев, но и вызывать не-IgE-опосредованные реакции, напрямую запускаемые активацией клеточного рецептора на тучных клетках. По такому же механизму развивается неиммунологическая немедленная реакция на введение ванкомицина, миорелаксантов и икатибанта [37, 87]. Ванкомицин, как и фторхинолоны, способен индуцировать оба типа немедленных реакций:



Рис. 11. Крапивница, возникшая через 15 мин после первого приема препарата Кагоцел® по поводу острой респираторной инфекции; наиболее вероятный механизм развития – неиммунологический

IgE-зависимые и прямой дегрануляции, с последней ассоциирован синдром «красного человека».

Клинические проявления

Образование волдырей обусловлено отеком поверхностного слоя дермы, который формируется под действием высвободившихся медиаторов, в первую очередь гистамина. Волдыри могут появляться на обычно окрашенной или гиперемированной коже, быть разных размеров и сливаться в обширные поля с «географическими» контурами (рис. 11), при этом они недолговечны и обычно проходят бесследно в течение 24 ч. При продолжающемся воздействии ЛС возникают все новые высыпания, также со временем исчезающие без трансформации в папулы, геморагии и не оставляющие пигментации. Уртикарная сыпь всегда сопровождается зудом. При массивной дегрануляции тучных клеток и базофилов возможна трансформация крапивницы и АО в системную реакцию – анафилаксию [1, 4, 18, 20, 74].

Диагностика

Диагностика крапивницы, как правило, не вызывает затруднений в связи с яркой характерной клиникой, но иногда возникают сложности дифференциального диагноза. Лекарственная крапивница может сопровождаться кратковременными общими симптомами: субфебрильной лихорадкой, головной болью, миалгией в результате воздействия цитокинов воспаления, высвобождающихся из мастоцитов, эозинофилов и некоторых других клеток. Однако если лихорадка и другие общие симптомы персистируют, несмотря на отмену подозреваемого ЛС, и появились другие признаки, такие как лимфаденопатия, артриты, пятнисто-папулезные или геморрагические высыпания, то необходимо провести дифференциальную диагностику с широким кругом заболеваний, в первую очередь сывороточной болезнью (сывороточно-подобным синдромом), СЛВ, дебютом идиопатических системных васкулитов и аутоиммунных заболеваний, при которых ЛС выступают в роли триггеров [11, 20, 74].

В реальной клинической практике нередко встречаются ситуации, когда уртикарная сыпь появляется в продромальном периоде различных инфекций (острые вирусные заболеваний, включая гепатиты, паразитарных инвазий, чесотки, вторичного сифилиса и др.), а прием какого-либо ЛС совпадает по времени с дебютом иной болезни. Наконец, иногда за крапивницу принимают лекарственную МПЭ и начальные признаки многоформной эритемы [11, 20].

Лечение

В первую очередь необходима отмена причинно-значимого ЛС. При купировании крапивницы препаратами 1-го ряда являются АГС, которые могут применяться в виде монотерапии при нетяжелых формах, не сопровождаемых АО. Этого лечения бывает вполне достаточно, так как сама отмена «виновного» ЛС уже дает эффект. Наиболее безопасно использование АГС II поколения внутрь в стандартных возрастных терапевтических дозах. При генерализованной крапивнице в сочетании с АО применяют более интенсивное лечение: ГКС и АГС для парентерального введения [74]. Препараты и дозы для взрослых и детей были описаны выше при рассмотрении гистаминового АО. Вновь следует подчеркнуть, что тяжелое течение крапивницы, особенно при АО, может быть проявлением анафилаксии, при которой препаратом 1-го ряда является эпинефрин [74].

При необходимости продолжения лечения основного заболевания требуется замена причинно-значимого ЛС на препараты, не имеющие общих антигенных детерминант при IgE-зависимой аллергии или не влияющие аналогичным образом на неиммунологические механизмы ЛГЧ. Вопросы лекарственной перекрестной реактивности при ЛГЧ рассматриваются далее. Здесь же следует отметить, что при IgE-опосредованной крапивнице уменьшение скорости введения причинно-значимого ЛС и премедикация ГКС и АГС малоэффективны и могут маскировать надвигающееся развитие анафилаксии. Напротив, при неиммунологической крапивнице, возникшей при первом введении лекарства (например, ванкомицина или низкомолекулярных декстранов), рекомендуются АГС I поколения за 1 ч перед повторной инфузией препарата премедикация и дальнейшее медленное капельное введение необходимого ЛС при постоянном наблюдении за состоянием пациента. Подобные международные рекомендации существуют для предотвращения инфузионных неаллергических нетяжелых реакций при лечении биологическими препаратами [37, 88].

Макулопапулезная экзантема

В качестве синонима макулопапулезной экзантемы (МПЭ) используются понятия пятнистопапупулезной или кореподобной экзантемы (высыпаний), и эти проявления наряду с крапивницей и АО являются наиболее частыми в структуре клинических ма-

нифестаций ЛГЧ. К основным причинно-значимым ЛС, индуцирующим МПЭ, относятся пенициллины, цефалоспорины, АСК, НПВП, сульфаниламиды, фторхинолоны, реже макролиды, известна также этиологическая роль многих других препаратов [11, 85, 86]. По механизму развития МПЭ относится к типу IVb аллергии и занимает 1-е место среди клинических проявлений Т-клеточных реакций [85]. По отечественным данным, на МПЭ приходится 79% всей лекарственно-индуцированной замедленной ГЧ к β-лактамам [86].

Клинические проявления

МПЭ обычно возникает в течение 4–14 дней после начала приема ЛС (при первичном назначении), при введении в уже сенсибилизированный организм симптомы развиваются быстрее – в интервале 6–72 ч. Нередко МПЭ появляется спустя 1–3 дня после прекращения терапии вследствие продолжающейся активации Т-клеток [8]. В первые часы развития МПЭ характерно появление мелких ярких эритематозных пятен (плоских элементов, не выступающих над поверхностью кожи) и папул (слегка возвышающихся внутрикожных узелков). Местами отдельные макулопапулезные элементы могут сливаться. Высыпания обычно начинаются на туловище и симметрично распространяются по направлению к периферии (рис. 12).

Кроме распространенных по всему кожному покрову экзантемы также бывают локализованными (например, затрагивают только конечности). Инволюция сопровождается изменением цвета сыпи с ярко-красного на коричневатый-красный, нередко бывает легкое шелушение, иногда довольно



Рис. 12. Пациентка 72 лет с макулопапулезной экзантемой. Амбулаторно назначен амоксициллин в связи с внебольничной пневмонией. Через сутки появилась диссеминированная макулопапулезная экзантема, сопровождавшаяся ощущением жжения кожи. Врачом, назначившим лечение, не был тщательно собран анамнез и не проанализированы медицинские документы. 12 лет назад пациентка принимала Ампиокс по поводу рожистого воспаления, когда у нее появились «высыпания по всему телу» через 1 нед. от начала лечения, о чем сохранилась запись в амбулаторной карте.

долго наблюдается остаточная гиперпигментация, особенно у людей со смуглой кожей. Сыпь обычно сопровождается умеренным зудом (в отличие от крапивницы, для которой характерен выраженный зуд), в момент высыпаний возможно появление субфебрильной лихорадки и легкого общего недомогания (или возрастание температуры до фебрильной при респираторном заболевании, по поводу которого было назначено ЛС, чаще всего АБ).

Диагностика

Диагностика МПЭ проводится на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и исключения синдромно-сходных заболеваний. В общем анализе крови может быть лейкоцитоз с нейтрофилезом разной выраженности, умеренная эозинофилия, ускоренная СОЭ.

Дифференциальный диагноз лекарственно-индуцированной МПЭ должен включать крапивницу, сывороточно-подобный синдром, ранний период ССД, DRESS-синдрома, в обязательном порядке различные острые вирусные и бактериальные инфекции, а также дебют системных болезней соединительной ткани и классические кожные болезни с папулезной сыпью [11]. В сложных случаях привлекают консультантов соответствующих специальностей.

Лечение

Основное (а нередко и единственное) необходимое лечение – это прекращение приема лекарств. Пациентам, которые принимают одновременно несколько препаратов, требуется полностью отменить все «необязательные» средства, а жизненно необходимые – заменить на ЛС других групп. Фармакологическое лечение МПЭ является симптоматическим и влияет на зуд, а также немного ускоряет инволюцию высыпаний.

С целью купирования зуда применяют АГС, преимущественно II поколения (например, цетиризин). Уменьшают выраженность воспаления и зуд топические дерматологические ГКС высокой активности (мометазона фураат, флутиказона пропионат, бетаметазона дипропионат и др.), которые применяют 1–2 раза в сутки в течение 1 нед. или до исчезновения МПЭ. При обильной сыпи, которая может быть предвестницей более тяжелой реакции ЛГЧ, рекомендуется назначение сГКС в средних или высоких дозах, например преднизолон по 1–2 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней. В некоторых случаях МПЭ, когда отмена причинно-значимого ЛС представляет для пациента большой риск, чем продолжение назначенной терапии, то проводится лечение «через экзантему». Наиболее типичная ситуация – применение котримоксазола для профилактики и лечения пневмоцистной инфекции у пациентов с ВИЧ/СПИД. Хотя такие наблюдения немногочисленны, тем не менее есть данные, что дополнительное назначение ГКС (преднизолон в дозе 0,5 мг/кг) и АГС на весь период терапии позволяло закончить

необходимый профилактический или лечебный курс. Однако в такой ситуации требуется тщательное наблюдение за клиническими проявлениями и лабораторный контроль. Настораживающими признаками прогрессирования симптомов ЛГЧ (что крайне редко при простой МПЭ) служат появление лихорадки, более ярких и обильных высыпаний, ощущение жжения кожи и глаз, а в крови — эозинофилия, атипичные лимфоциты и повышение активности трансаминаз [20, 37].

Фиксированная эритема

Фиксированная эритема (ФЭ) — это особый тип кожной реакции ЛГЧ, который характеризуется появлением высыпаний на одних и тех же местах при повторном введении причинно-значимого ЛС. Круг ЛС, вызывающих ФЭ, включает АБ разных групп, чаще это тетрациклины и фторхинолоны, сульфаниламиды. Также к препаратам, индуцирующим ФЭ, относятся НПВП, флуконазол и другие антимикотики, противосудорожные средства и другие ЛС [11]. Считается, что ключевую роль в развитии локализованного поражения кожи играют интраэпидермальные CD8+ Т-клетки памяти.

Клинические проявления

При повторном введении ЛС, уже однажды вызвавшего реакцию, через 30 мин — 8 ч высыпания появляются на том же месте. В типичных случаях кожные поражения представлены пятнистыми элементами округлой или овальной формы с четкой границей, размерами от нескольких миллиметров до 20–30 см. На ранней стадии возникает отек, сменяющийся яркой эритемой с зудом (рис. 13А), ощущением жжения или покалывания. На поверхности эритемы возможно появление везикул, папул, булл, иногда геморрагии. ФЭ может локализоваться в любом месте, но наиболее часто это руки, ноги, губы, гениталии (преимущественно у мужчин), перианальная область. ФЭ чаще проявляются единичными очагами, но высыпания могут и группироваться [11, 89].

На слизистых оболочках фиксированные высыпания наблюдаются в виде эрозий и язв. В полости рта поражения расположены преимущественно на языке и на твердом небе (рис. 13Б). В процессе инволюции цвет кожного очага становится синюшно-багровым или фиолетовым. В таком виде пятно или пятна сохраняются долго, постепенно бледнея. Обратное развитие острого воспалительного процесса наблюдается в течение 7–10 дней, в целом разрешение ФЭ продолжается несколько недель, сопровождаясь шелушением и длительной гиперпигментацией разной выраженности. При повторном приеме причинно-значимого ЛС рецидив в редких случаях приводит к резкому усилению воспаления в старых очагах и развитию генерализованной буллезной ФЭ, клинически похожей на ССД или ТЭН [90].

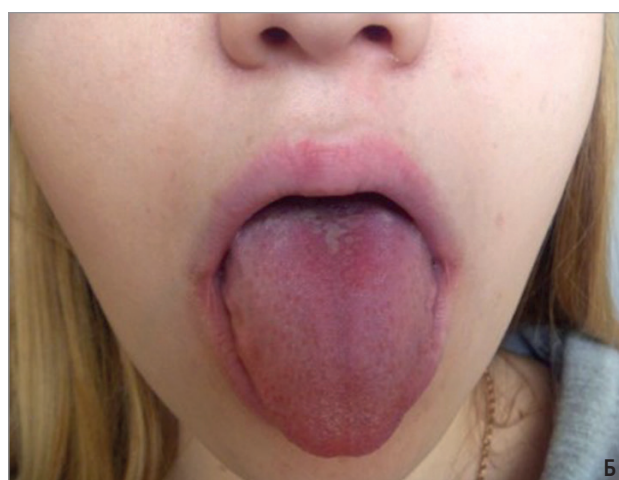


Рис. 13. Фиксированная эритема: А — яркая отечная эритема на ладонной поверхности большого пальца; Б — эритема на спинке языка, в центре — небольшая вскрывшаяся булла с образованием эрозии
Примечание: у пациентки 17 лет фиксированная эритема возникла через — 12 ч после приема Бисептола в связи с ОРВИ, проявившейся болью в горле и кашлем. Со слов матери пациентки, подобные изменения на правой кисти возникали в детстве при приеме сульфадиметоксина по поводу кишечной инфекции.

Диагностика

В большинстве случаев диагноз не вызывает затруднений и устанавливается на основании типичной клинической картины и характерного анамнеза (рецидивы высыпаний в одних и тех же местах). Наиболее частая форма ФЭ — локализованная, претерпевающая достаточно быстрое обратное развитие при отмене подозреваемого лекарства даже в отсутствие противоаллергического лечения.

Лечение

Необходимы отмена ЛС и избегание его и родственных соединений в дальнейшем. После отмены препарата поражения исчезают без лечения в течение нескольких дней, оставляя поствоспалительную гиперпигментацию. Фармакологическое лечение ФЭ относится к симптоматическому и направлено главным образом на облегчение зуда. Для борьбы с зудом применяют АГС, предпочтительно II поколения, но при их недостаточной эффективности возможно кратковременное использование седативных АГС. Пациентам с небольшими и немногочисленными

очагами назначают также топические ГКС средней или высокой активности. При распространенных высыпаниях или генерализованной буллезной ФЭ проводят короткий курс сГКС в умеренных дозах (например, преднизолон в дозировке 0,5–1 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней) [90].

Многоформная эритема

Многоформная эритема (МЭ) – острая иммуноопосредованная воспалительная реакция кожи и, в ряде случаев, слизистых оболочек на различные стимулы, характеризующаяся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией, склонная к рецидивированию и саморазрешению [91]. МЭ – заболевание полиэтиологичное, лекарственная форма составляет лишь ~ 10%. Наиболее частой причиной является инфекция: доминирует вирус простого герпеса (*Herpes simplex*), у детей большую роль играет *Mycoplasma pneumoniae*, в качестве других агентов указывают вирусы Коксаки, Эпштейна–Барр и гепатита С. Среди лекарств в числе лидеров отмечаются АБ разных групп, сульфаниламиды, противосудорожные средства, НПВП. Предполагается, что инфекция при лекарственной МЭ играет роль дополнительного триггера, как и при других Т-клеточных экзантемах (т. н. феномен двойной опасности) [20, 92].

Клинические проявления

Кожные очаги при МЭ имеют характерные особенности – типичный элемент представлен эритематозной папулой округлой формы, напоминающей мишень. Цвет очагов красный, иногда с цианотичным оттенком, размер их варьируется от нескольких миллиметров до 3 сантиметров в диаметре. Периферия очага остается эритематозной и отечной в течение нескольких дней, а центр темнеет и становится более плоским. Нередко в центре очага появляется везикула или пузырь. Высыпания сначала появляются на конечностях, затем очаги распространяются на туловище. Как правило, при МЭ площадь поражения составляет < 10% поверхности тела. Кожа лица часто не затрагивается. Экзантемы не сопровождаются зудом, некоторые пациенты отмечают легкое жжение кожи. В ~ 30% случаев поражается слизистая рта и губы с высыпанием везикул, вскрывающихся с образованием эрозий, иногда вовлекаются и другие слизистые. Общее состояние, в отличие от ССД существенно не страдает, хотя субфебрильная лихорадка и недомогание могут присутствовать. Течение благоприятное, регресс проявлений после отмены ЛС наблюдается в течение 1–3 нед., нередко с остаточной поствоспалительной пигментацией.

Диагностика

При появлении типичных мишеневидных очагов диагноз МЭ не вызывает затруднений. Лекарственная форма МЭ устанавливается на основании характерных кожных проявлений, хронологически

связанных с употреблением известных причинно-значимых лекарств: при первичном назначении интервал от 5-го до 21-го дня после начала лечения, при повторном приеме ЛС симптомы появляются обычно через 24–48 ч. Лабораторные данные неспецифичны, могут наблюдаться умеренное повышение СОЭ и СРБ, небольшой лейкоцитоз с нейтрофилезом. Несмотря на то, что диагноз типичной МЭ, как правило, не вызывает затруднений, в некоторых случаях требуется исключить другие проявления ЛГЧ: крапивницу, сывороточную болезнь, МПЭ, ФЭ, начальные признаки ССД (при вовлечении слизистых). Дифференциальный диагноз обязательно проводят с «чистой» инфекционной МЭ, заподозрить эту форму следует во всех случаях у детей и молодых пациентов, не принимавших никаких ЛС. При рецидивирующем течении наиболее вероятной причиной являются вирусы простого герпеса, чаще 1-го типа. Для исключения либо подтверждения инфекционной этиологии МЭ применяют серологические лабораторные исследования. Следует помнить, что лекарственно-индуцированный дебют МЭ в ряде случаев приводит к активации «дремлющих» вирусов герпеса 1-го типа и затем к рецидивирующему течению МЭ на фоне острой респираторной инфекции, инсоляции, стресса и действия других триггеров [91, 92].

Лечение

Как при любых других формах ЛГЧ требуется отмена причинно-значимого ЛС. Для МЭ характерно «самовыздоровление», т. е. даже без фармакологического лечения наблюдается разрешение болезни в течение нескольких недель. Стандартная терапия МЭ, принятая в дерматологии, направлена на облегчение симптомов МЭ. С целью профилактики вторичного инфицирования проводится наружная терапия антисептиками в области эрозий, образовавшихся на месте вскрывшихся везикул и пузырей. В качестве противовоспалительных средств на очаги поражения в течение ≤ 2 нед. до регресса кожных элементов 1–2 раза в сутки накладывают крем с содержанием топических ГКС умеренной активности: метилпреднизолона ацепоната, гидрокортизона бугтирата, бетаметазона валерата. Для купирования зуда используют АГС [11, 91].

Узловатая эритема

Узловатая эритема (УЭ) – это специфическая форма панникулита (воспаления жировой клетчатки), характеризующаяся формированием подкожных узлов. Причины и механизмы заболевания остаются во многом неясными. С клинических позиций выделяют 2 формы УЭ: идиопатическую (до 55% случаев) и реактивную, вызванную различными триггерами – инфекциями, лекарствами, системными заболеваниями, онкологической патологией, иногда беременностью (2% случаев) [93].

В рамках реактивной формы лекарственная УЭ отмечается у 15% больных. Основные причины –

сульфаниламиды, пенициллины, фторхинолоны, тербинафин, пероральные контрацептивы. В последние годы в круг этиологически значимых ЛС вошли иммунодепрессанты (азатиоприн, эверолимус), биологические генно-инженерные препараты (ритуксимаб, инфликсимаб, цертолизумаб), в т. ч. противоопухолевые (ниволумаб), а также ингибиторы киназ (сорафениб, вемурафениб) и др. [11]. Основой иммунопатогенеза УЭ являются реакции ГЧЗТ. Кроме того, механизмы развития УЭ могут включать отложение иммунных комплексов в венах подкожной клетчатки, рекрутирование нейтрофилов с последующим образованием активных форм кислорода, участие TNF- α и формирование гранулем [93].

Клинические проявления

Характерно формирование 2-сторонних симметричных пальпируемых болезненных узлов, не склонных к изъязвлению, от 2 до 5 см в диаметре, расположенных глубоко в дерме, со слегка возвышающейся поверхностью красного цвета, горячих на ощупь. Наиболее частая локализация – голени, но могут поражаться бедра, предплечья, плечи и даже лицо. Узлы развиваются в течение нескольких дней, в процессе эволюции цвет поверхности узлов становится синюшным, напоминающим гематому. Лекарственная УЭ может сопровождаться слабо выраженными симптомами усталости, лихорадки, недомогания, артралгии, миалгии. После отмены причинно-значимого лекарства узлы обычно рассасываются в течение нескольких недель без образования рубцов, но с остаточной гиперпигментацией.

Диагностика

Диагностика лекарственной УЭ в большинстве случаев проводится на основании анамнеза и объективного исследования. Следует иметь в виду, что развитие УЭ на фоне приема какого-либо ЛС может являться простым совпадением, поэтому всегда надо исключать и другие причины: стрептококковую инфекцию, туберкулез, глубокие микозы, «болезнь кошачьих царапин» и другие инфекции, с этой целью применяют различные специальные методы диагностики [93]. В 10–35% случаев УЭ связана с саркоидозом, также может наблюдаться при язвенном колите, ЭГПА, других аутоиммунных заболеваниях, на фоне опухолей, чаще лимфоидного ряда. Для всех указанных форм УЭ характерны выраженные системные симптомы: лихорадка, недомогание, артралгия, миалгия. При лекарственно-индуцированной УЭ общие симптомы слабо выражены и наблюдается положительная динамика после отмены подозреваемого ЛС. Лабораторные показатели при лекарственной УЭ в норме, или регистрируются небольшой лейкоцитоз, незначительное повышение СРБ и СОЭ. Выраженные отклонения в лабораторных анализах заставляют предположить УЭ другой природы [93].

Кожная биопсия используется для подтверждения диагноза у пациентов с атипичными проявлениями.

Возникновение узлов на фоне противоопухолевой терапии (в частности, ниволумабом по поводу меланомы) требует дифференциального диагноза между метастатическими инфильтратами, появление которых свидетельствует о прогрессировании злокачественного процесса и развитием ЛГЧ в форме УЭ. В данной ситуации необходима биопсия новых очагов поражения, которая проливает свет на их патогенез. В биоптатах при УЭ, индуцированной блокаторами ИКТ, могут обнаруживаться и признаки саркоидоподобной гранулемы [94].

Лечение

Лекарственная УЭ – это самоограничивающееся состояние, которое обычно полностью проходит в течение нескольких недель после отмены причинно-значимого ЛС. Зачастую нет необходимости в фармакотерапии, особенно в легких случаях. Если пациента беспокоят болевые ощущения, то возможно недлительное применение НПВП внутрь (ибупрофен, диклофенак и др.) с оценкой соотношения пользы и риска и учетом различных фармакологических НЛР, вызываемых этой группой препаратов. При неэффективности НПВП используют сГКС в невысоких дозах в течение 7–10 дней. Такая терапия обычно быстро устраняет как боль, так и внешние признаки воспаления. Необходимо помнить, что перед назначением ГКС следует исключить инфекционные причины УЭ и рассмотреть сопутствующие заболевания, которые могут повысить риск побочных эффектов сГКС [93].

Постинъекционные местные реакции

В ежедневной практике врачей реакции в месте подкожной или внутримышечной инъекции (боль, покраснение, отек, инфильтрат) встречаются часто, в их основе лежат разнообразные механизмы: травматизация тканей иглой, воспалительный ответ на повреждение ткани, простое раздражительное действие ЛС; однако причиной может быть и аллергия, протекающая по I, III или IV типу [1, 84]. IgE-опосредованный, I тип ответа проявляется быстро возникающей локальной крапивницей и АО, которые часто сочетаются с реакциями III типа (иммунокомплексными, или Артюс-подобными), в результате которых формируется инфильтрат в месте инъекции. При IV типе после введения ЛС также развивается инфильтрат, но обусловленный T-клеточной замедленной ГЧ. Реакции I и III типа индуцируются полноценными антигенами или гаптенами, а IV типа – почти исключительно гаптенами [1, 4] (табл. 2).

Традиционно среди ЛС, способных вызывать Артюс-подобные реакции, называют разнообразные вакцины, инсулин и АБ пенициллинового ряда, при этом особенно активным гаптенем является пролонгированный бензилпенициллин (Бициллин®) [74]. Новая обширная группа лекарств, содержащих протеины, представлена моноклональными антителами

и другими биологическими таргетными препаратами, а также иммуноглобулинами для подкожного введения. Среди их подобных нежелательных явлений постинъекционные местные реакции (ПМР) занимают ведущее место, но большая часть реакций не связана с аллергией. Тем не менее в ряде случаев возможно локальное образование иммунных комплексов [95].

Что касается вакцин, следует иметь в виду, что современные высокоочищенные препараты в своем составе содержат минимальные остаточные количества белковых вспомогательных веществ, связанных с технологией их производства (протеины куриных или перепелиных яиц, дрожжи, желатин, следы латекса и др.), которые, как правило, не в состоянии вызвать образование иммунных комплексов. В то же время во всех вакцинах присутствуют в разных сочетаниях и количествах низкомолекулярные вещества, применяемые в качестве консервантов, стабилизаторов, адъювантов — аминокгликозиды, тиомерсал (мертиолят), формальдегид, полисорбат-80, соединения алюминия и т. д., которые способны индуцировать обусловленные ГЧЗТ местные реакции [96, 97]. Разнообразные вспомогательные вещества, способные индуцировать ПМР, содержатся также во всех инъекционных препаратах, применяемых при лечении заболеваний органов дыхания [98].

Клинические проявления

Артюс-подобная реакция после первого введения ЛС развивается в среднем через 7–9 дней, с вариациями от 24–48 ч до 1 мес. Сначала в месте инъекции появляются яркая эритема и отек, сопровождаемые зудом и жжением, затем формируется плотный болезненный инфильтрат, в центре которого наблюдаются пузырьки, буллы, в т. ч. с геморрагическим содержимым или признаки некроза: белое пятно в центре очага воспаления (рис. 14).

В последующем возможно формирование полости абсцесса, гной в котором стерил. Тяжесть повреждения тканей при феномене Артюса зависит от вида аллергена, его дозы и времени экспозиции (продолжительности лечения): после немногочисленных инъекций все проявления могут быть обратимы, а если воздействие было частым и длительным, то наблюдается тканевая деструкция с последующим образованием рубцов. Инволюция инфильтрата может длиться до нескольких месяцев [95].

Т-клеточные местные реакции, возникающие в ответ на введение различных лечебных препаратов-гаптенов или вспомогательные вещества в их составе (это касается и вакцин), приводят к замедленному развитию эритемы, инфильтрата, иногда локальной мелкопапулезной сыпи [84].

Лечение

Инъекции лекарства-аллергена необходимо прекратить. На области инфильтрата выполняют аппликации сильных топических ГКС, в т. ч. в форме



Рис. 14. Артюс-подобная реакция на Бициллин®-1; эритема, отек, плотный инфильтрат и начальные признаки некроза кожи в области ягодицы

Примечание: у пациентки 23 лет профилактическое лечение Бициллином®-1 было начато в связи с хроническим тонзиллитом, протекающим с частыми обострениями. Артюс-подобная реакция развилась через 1 сутки после второго введения препарата.

компресса. При очень выраженной реакции возможно применение сГКС внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки (в эквиваленте преднизолона). Продолжительность лечения обычно составляет 7–10 дней. При зуде дополнительно назначают АГС перорально [11].

Васкулит кожи

Лекарственная этиология изолированного васкулита кожи устанавливается в 20–30% случаев. Среди основных причин известны пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, включая диуретики, НПВП, пропилтиоурацил, аллопуринол, фенитоин и др. [20]. Для лекарственно-индуцированного изолированного кожного васкулита характерна пальпируемая пурпура — слегка возвышающиеся геморрагические высыпания, обычно на ногах. Другой вариант представлен уртикарным васкулитом, который проявляется стойкими волдырями высыпаниями, сохраняющимися > 24 ч с остаточной гиперпигментацией. Лекарственный аллергический (или гиперчувствительный) изолированный васкулит кожи гистологически наиболее часто характеризуется как лейкоцитокластический вариант с поражением мелких сосудов, относится к доброкачественным заболеваниям и при ранней диагностике и своевременной отмене причинно-значимого препарата происходит выздоровление. Однако далеко не всегда лекарственный васкулит кожи бывает изолированным. Нередко при аллергическом поражении сосудов кроме кожи вовлекаются и другие органы, что характерно для

сывороточной болезни и иногда для сывороточно-подобного синдрома, а также системного васкулита и лекарственно-индуцированной волчанки, которые рассматривались ранее.

Сывороточная болезнь и сывороточно-подобный синдром

Сывороточная болезнь (СБ) и сывороточно-подобный синдром (СПС) развиваются в результате аллергии, опосредованной иммунными комплексами. Согласно современным представлениям, под СБ подразумевают системную реакцию ГЧ, вызванную гетерологичными белками — как естественными, так и химерными, а СПС индуцирован ЛС, не являющимися чужеродными протеинами. Среди препаратов, содержащих гетерологичные белки и известных в качестве причин сывороточной болезни, — сыворотки и иммуноглобулины для пассивной иммунизации против опасных инфекций (столбняка, бешенства и пр.) и ядов (змей, скорпионов и пр.), рекомбинантные иммунопрепараты для терапии аутоиммунных, онкологических, аллергических и прочих заболеваний (инфликсимаб, омализумаб и др.), вакцины с активными белковыми антигенами (антирабическая, антипневмококковые, противогриппозные и пр.), стрептокиназа и ряд других ЛС [11, 74].

Препараты, содержащие протеины человека, способные в редких случаях индуцировать развитие СПС: плазма крови, противинфекционные иммуноглобулины (антистафилококковый и др.), иммуноглобулин антирезусный, иммуноглобулин нормальный. Однако чаще СПС вызывают низкомолекулярные небелковые ЛС: цефалоспорины (особенно цефаклор), пенициллины, сульфаниламиды, пропилтиорурцил, фенитоин. Имеются сообщения об этиологической роли кларитромицина, ципрофлоксацина, рифампицина, фуразолидона, метронидазола, НПВП, ривароксабана, препаратов йода, золота и др. [11, 74].

СБ и СПС развиваются по III типу аллергии (табл. 1). В ответ на введение чужеродного сывороточного белка или гаптен-протеинового конъюгата синтезируются специфические IgM- и IgG-антитела и образуются комплексы «антиген — антитело» с последующим их отложением в тканях, чаще всего в коже, в синовиальной суставной жидкости и реже — в паренхиме органов. Как один из защитных механизмов связывания и выведения иммунных комплексов происходит активация комплемента по классическому пути, которая вызывает воспалительную реакцию в тканях и суставах.

Клинические проявления

Основные признаки типичных СБ/СПС:

- местные симптомы (болезненность, отек, зуд в месте инъекции);
- лихорадка;
- экзантемы (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь) и ангиоотек;

- артралгии и артриты с преимущественным вовлечением крупных суставов;
- миалгии, недомогание, слабость;
- лимфаденопатия, возможна умеренная спленомегалия.

Могут встречаться и атипичные клинические проявления, а также тяжелое течение СБ [11], описание которых выходит за рамки данного руководства.

Лечение

СБ/СПС обычно проходят после отмены и выведения из организма ЛС, даже без дополнительной терапии. Обычно лечение направлено на уменьшение выраженности симптомов. При легких или умеренных проявлениях назначают НПВП (влияние на лихорадку, артралгии и миалгии) и АГС (купирование уртикарной сыпи и зуда). При тяжелом течении (лихорадка > 38,5 °С, выраженная артралгия и артрит, обильные высыпания, особенно геморрагические, гломерулонефрит, нейропатия) назначают сГКС, которые обычно вводят перорально в суточной дозе 0,5–1,0 мг/кг в эквиваленте преднизолона. В наиболее сложных случаях дозу увеличивают до 2 мг/кг в сутки, в таких ситуациях возможны внутривенные инфузии метилпреднизолона. Данные об эффективности ГКС в лечении СБ/СПС основаны только на сообщениях о случаях и небольших сериях клинических наблюдений. Общая продолжительность лечения ГКС составляет, как правило, ≤ 1 нед. Однако иногда отмена приводит к рецидиву симптомов, в этом случае ГКС должны быть назначены снова, и в дальнейшем дозу ЛС снижают более медленно.

Аллергический контактный дерматит

Контактная лекарственная аллергия проявляется не только дерматитом, но и поражением слизистых различных областей и может быть индуцирована иммунологическими реакциями I (крапивница, АО) или IV типа (аллергический контактный дерматит [АКД]). Известно также развитие ГЧ на импланты в суставах, позвоночнике, различных органах и при остеосинтезе. Наиболее распространен АКД, в основе которого лежит Т-клеточная замедленная ГЧ. При лечении заболеваний органов дыхания АКД развивается в случаях кожного использования различных препаратов. Например, перуанский бальзам (*Myroxylon pereirae*), обладающий высокими сенсибилизирующими свойствами, применяется в медицине в виде эфирного масла и мази для массажа, в т. ч. наносится на кожу груди при респираторных инфекциях как разогревающее и «противокашлевое» средство. АКД могут вызывать и другие эфирные масла (лаванды, мяты перечной, чайного дерева, гвоздичное и пр.), встречающиеся в составе официальных средств для наружного применения (согревающих гелей и пластырей при простуде, массажных масел и др.). Возможна индукция АКД анилиновыми красителями (бриллиантовым зеленым, метиленовым синим и пр.) и препаратами йода, до сих пор

традиционно используемыми в качестве антисептиков для обработки кожи в области внутривенных катетеров. Нередко наблюдается ГЧЗТ к канифоли в составе лейкопластыря [11].

Кроме АКД при лечении болезней органов дыхания может развиваться и контактная аллергия слизистых при воздействии антисептиков или других вспомогательных веществ в составе интраназальных и ингаляционных препаратов. Так, хлоргексидин, часто применяемый антисептик для лечения и профилактики многих инфекционных заболеваний, способен вызывать различные проявления ЛГЧ, в т. ч. контактную сенсибилизацию, диагностируемую у 0,5–1,0% пациентов [99]. Описаны случаи ГЧЗТ к бензалкония хлориду в составе интраназальных ГКС при лечении аллергического ринита или полипозного РС. Клиническими проявлениями лекарственной аллергии были ринорея, резкое усиление зуда носа и нарастание носовой блокады [100]. Известно развитие аллергии на основу или добавки в составе интраназальных и ингаляционных ГКС, такие как лактоза, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, парабены и др. [101].

Необходимо отметить возможность контактной аллергии непосредственно на ГКС. Разные молекулы и любые лекарственные формы ГКС способны вызывать реакции ГЧ, включая жизнеугрожающую анафилаксию. Сообщалось о ЛГЧ после внутривенного, внутримышечного, перорального, внутрисуставного, эпидурального и любого местного применения ГКС. Однако при парентеральном применении ГКС причиной ГЧ может быть как сама молекула ГКС, так и растворитель для лекарственного препарата. Реакции ГЧ на системные ГКС возникают редко, хотя точная их частота неизвестна. По данным отдельных исследований при парентеральном введении ГКС немедленные реакции наблюдались в < 0,1% случаев. Значительно чаще развивается контактная аллергия при использовании ГКС для наружного применения: ГЧЗТ к ним диагностируют у 0,5–5,8% больных АКД. Редко при лечении сГКС возникает МПЭ [101].

В сообщениях о развитии АКД у пациентов, получающих ингаляционные или интраназальные ГКС, отмечалась эритематозная или экзематозная сыпь вокруг рта, ноздрей или глаз. Обследование этих больных, в т. ч. с применением кожных аллерготестов, показало, что наибольшим контактным сенсибилизирующим потенциалом обладает будесонид (гаптен, как и все другие ГКС), так как его химическая структура способствует более легкой конъюгации с пептидами тканей [102]. На основании данных о возможности развития контактной аллергии на препараты иГКС (как на саму молекулу, так и на вспомогательные вещества) необходима высокая настороженность врача в неясных ситуациях [101]. Другими словами, при обострении БА на фоне смены ингаляционного препарата или при отсутствии эффекта, а тем более при ухудшении

состояния с повышением дозы давно используемого лекарства необходимо рассмотреть вероятность реакции ЛГЧ, особенно если присутствуют местные признаки воспаления на коже лица и слизистой ротоглотки.

Диагностика

Диагностика острого АКД обычно не вызывает затруднений и проводится на основании клиники (возникновение отечной эритемы, папул, везикул, редко булл) в месте контакта ЛС с кожей. Для АКД характерно замедленное развитие (24–72 ч) и распространение воспаления за границы нанесения (попадания) вещества на определенный участок кожи. В сложных и нетипичных случаях необходима консультация специалистов – дерматолога и/или аллерголога-иммунолога.

Лечение

Лечение заключается в отмене «виновного» ЛС и применении топических дерматологических ГКС высокой активности (мометазона фууроата, флутиказона пропионата, бетаметазона дипропионата и др.), при остром АКД – обычно в форме крема, который наносят на пораженный участок кожи 1–2 раза в день. Как правило, лечение проводят в течение 7–10 дней.

Стратегии долговременного ведения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью и профилактика рецидивов лекарственной аллергии

Основные принципы ведения пациентов с подтвержденной лекарственной аллергией [20, 37]:

- 1) исключение причинно-значимого ЛС с его заменой на препарат другой группы иной химической природы;
- 2) при необходимости продолжения лечения – прием не идентичного ЛС, а с отличиями в фармакологической структуре в пределах одной терапевтической группы, с тщательным подбором препарата (если возможно, с участием специалистов – аллерголога-иммунолога или клинического фармаколога);
- 3) десенсибилизация причинно-значимым ЛС при невозможности его отмены или замены.

Основным и наиболее простым способом избежать рецидива лекарственной аллергии является **принципиальное исключение** приема причинно-значимого лекарства и других ЛС, имеющих с ним химическое родство (общие антигенные детерминанты). Классический пример такой тактики относится к группе пенициллина: при доказанной аллергии нельзя применять все природные и полусинтетические препараты пенициллинового ряда (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин, ампициллин, оксациллин и др.).

Доказательства существования аллергии к ЛС облегчаются, если врач сам наблюдал клиническую

картину реакции, которая соответствовала типичным проявлениям иммунологической ГЧ, описанным ранее. В ряде случаев легко определить истинную аллергию по данным анамнеза пациента. Принципы его сбора изложены в современных руководствах и методических рекомендациях [11, 103]. Иногда у пациента имеются медицинские документы, в которых содержится объективная информация о возникшей в прошлом НЛР. Однако, к сожалению, зачастую такие документы отсутствуют или в них нет сведений о реакциях, о которых рассказывает пациент. Отсюда следует, как важно для врача любой специальности, если он наблюдал у больного реакцию ЛГЧ, подробно описать ее в истории бо-

лезни или амбулаторной карте и выдать пациенту на руки соответствующее заключение. Очень важно обучение пациентов и снабжение их понятными инструкциями, в которых содержится информация, как следует избегать опасных для них ЛС. Пациенты с перенесенной анафилаксией и другими системными тяжелыми реакциями должны получить «паспорт аллергологического больного», в котором указывается диагноз заболевания и спектр ЛГЧ, а также рекомендации по замене причинно-значимых ЛС на более безопасные. Следует предоставить запрещенный список генерических и торговых названий идентичных лекарств, а также возможных перекрестно-реактивных препаратов [74] (табл. 10).

Таблица 10. Лекарственные средства со сходными функциональными группами, отвечающими за перекрестные аллергические реакции

Лекарственные средства	Препараты, дающие перекрестные реакции
Лекарства, содержащие β-лактамное кольцо*	Все природные и полусинтетические пенициллины (бициллин, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин, оксациллин, ампициллин + оксациллин, ампициллин + сульбактам)
	Цефалоспорины (цефазолин, цефалексин, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефепим, цефтаролин и пр.)
	Карбапенемы (имипенем, меропенем)
	Монобактамы (азтреонам)
Аминогликозиды	Гентамицин, неомицин, тобрамицин, мономицин, канамицин, стрептомицин
	Комбинированные многокомпонентные препараты для наружного применения, (например, бетаметазон + гентамицин + клотримазол), глазные и носовые капли, вагинальные свечи и пр.
	Вакцины, содержащие аминогликозиды (некоторые препараты против кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, полиомиелита и пр.)
Ансамицины	Рифамицин, рифампицин, рифаксимин
Амфениколы	Хлорамфеникол (Левомецетин, Синтомицин) в форме глазных капель, мазей, линимента и пр.
	Комбинированные препараты, содержащие хлорамфеникол (Левомеколь, Левосин, Олазол и др.)
Линкозамиды	Линкомицин, клиндамицин
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин, рондомицин, вибрамицин
	Комбинированные препараты (Олететрин, Оксикорт, Полькортолон ТС и другие топические средства)
Фторхинолоны	II поколение (офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин)
	III поколение (левофлоксацин, спарфлоксацин)
	IV поколение (моксифлоксацин)
	Возможны перекрестные реакции с хинолонами I поколения (налидиксовой и пипемидовой кислотой)
Сульфаниламиды	Сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфатуанидин, сульфален, фталилсульфатиазол, сульфаметоксазол и др.
	Котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) и аналогичные препараты (Бисептол, Двасептол и др.)
	Сульфасалазин (азосоединение сульфацилпиридина с салициловой кислотой)
	Сульфадиазин серебра (Дермазин, Аргедин и др.), сульфатиазол серебра (Аргосульфан), сульфатиазол (Ингалипт и др.)
	Стрептоцид (мазь, порошок для наружного применения)
	Сульфацетамид, сульфацил натрия (глазные капли)
	Дорзоламид, бринзоламид – ингибиторы карбоангидразы (в составе глазных капель)
	Возможен перекрест с препаратами, содержащими парааминогруппу
	Возможен перекрест с селективными ингибиторами ЦОГ (целекоксиб)
	Маловероятны перекрестные реакции с другими сульфаниламидами (сахароснижающими производными сульфанилмочевины, тиазидными и «петлевыми» диуретиками)

Таблица 10. Окончание

Лекарственные средства	Препараты, дающие перекрестные реакции
Парааминогруппа	Эфиры ПАБК: прокаин (Новокаин и др.), бензокаин (Анестезин и др.), тетракаин (Дикаин и др.), проксиметакаин (Алкаин)
	Комбинированные ЛС, содержащие эфиры ПАБК (Меновазин, Алмагель А и др.)
	Прокаинамид (Новокаинамид)
	Возможен перекрест с противомикробными сульфаниламидами
	Маловероятны перекрестные реакции с другими сульфаниламидами (сахароснижающими производными сульфанилмочевины, тиазидными и «петлевыми» диуретиками)
Местные амидные анестетики	Лидокаин и комбинированные препараты (Прокто-гливенол, Отипакс, Камистад гель, Стреспилс плюс и др.)
	Другие амидные производные: мепивакаин (Скандонест и др.), артикаин (Ультракаин Д и др.), артикаин + эпинефрин (Убистезин, Ультракаин Д-С), бупивакаин, прилокаин + лидокаин (Эмла и др.)
	Перекрестные реакции между разными амидными анестетиками внутри группы наблюдаются редко
Пиразолонь как индукторы аллергических реакций I–IV типа	Метамизол натрия (Анальгин, Баралгин М и др.)
	Комбинированные препараты, содержащие метамизол (Андибал, Пентабуфен, Спазган, Темпалгин и др.)
	Фенилбутазон (Бутадион – таблетки, мазь)
АСК как индуктор аллергических реакций I–IV типа	Аспирин, Ацекардол, Зорекс утро, Кардиомагнил, Упсарин УПСА, Тромбо АСС и др.
	Комбинированные препараты (Агренокс, Алка-зельцер, Антигриппин-Анви, Аскофен П, Аспинат С и др.)
	Возможен перекрест с аминсалициловой кислотой, месалазином, сульфасалазином (азосоединение сульфопиридина с салициловой кислотой) и другими салицилатами
	Возможен перекрест с салицилатами, используемыми в качестве УФ-фильтра в солнцезащитных кремах
Парааминофенолы как индукторы иммунологических реакций I–IV типов	Парацетамол (Апап С, Ифимол, Панадол, Перфалган, Эффералган и др.)
	Комбинированные препараты (АнтиФлу, Брустан, Каффетин, Мигренол, Ринза, Теофедрин Н, Фервекс и многие др.)
Антимикотики	Миконазол, изоконазол, эконазол
Зуфиллин	Аминофиллин, теофиллин (Теопэк, Теотард), комбинированный препарат Теофедрин-Н и др.
	Этилендиамин (Супрастин и топические препараты, содержащие этилендиамин)

Примечание: * – перекрест только с учетом общего β-лактамного кольца (информация по сходным боковым цепям β-лактамов антибиотиков представлена в табл. 11); ПАБК – парааминобензойная кислота; АСК – ацетилсалициловая кислота; ЦОГ – циклооксигеназа; УФ – ультрафиолетовый.

ЛС имеют специфические структурные части (антигенные детерминанты), ответственные за перекрестную иммунологическую ГЧ. Безусловно, объемную и сложную информацию о родственных антигенных свойствах большого количества ЛС, используемых в современной медицине, невозможно вместить в одну или несколько таблиц. Поэтому в каждом конкретном случае врач должен пользоваться современными источниками достоверной медицинской информации. Кроме того, знания, еще вчера казавшиеся аксиомой, сегодня могут не подтверждаться, так как накопление большой базы научных фактов в совокупности с данными клинических исследований приводят к изменениям в понимании перекрестных аллергических реакций (примеры – β-лактамы АБ и сульфаниламиды). Для консультации сложных пациентов привлекают врачей – аллерголога-иммунолога или клинического фармаколога.

Следующий тактический вариант при лекарственной аллергии – если необходимо продолжение лечения, то **назначить не идентичное ЛС, а с отличиями в фармакологической структуре** в пределах одной

терапевтической группы. Однако методы лечения второго ряда могут иметь собственные риски, такие как токсичность и более высокие затраты. Аллергия к пенициллину хорошо иллюстрирует эту проблему. Пациентам с таким диагнозом обычно назначают не-β-лактамы АБ, которые могут быть более дорогими, вызывают серьезные фармакологические побочные эффекты, а в некоторых случаях они и менее эффективны. Больные, как правило, принимают хинолоны, макролиды или ванкомицин, но использование этих АБ широкого спектра действия способствует развитию и распространению устойчивых к лекарствам бактерий [37, 85].

При аллергии к пенициллинам в недавнем прошлом рекомендовалось исключение всех β-лактамов АБ или по меньшей мере цефалоспоринов (в настоящее время подобное указание также присутствует в инструкциях по применению практически всех пенициллинов). Однако этот подход изменился в связи с обнаружением того факта, что перекрестными антигенами могут быть боковые цепи пенициллинов и цефалоспоринов, а не β-лактамовое кольцо [37, 85, 86, 89].

Наконец, третий вариант лечения ЛГЧ — это **десенсибилизация причинно-значимым ЛС** при отсутствии альтернативного лекарства. Наиболее успешно этот метод применяется в случаях IgE-опосредованной аллергии, хотя наблюдается эффект и при немедленных неиммунологических реакциях (например, у больных АИРЗ) и даже при МПЭ — в частности, у ВИЧ-инфицированных пациентов при лечении котримоксазолом [20, 37].

Термин «десенсибилизация» (ДС) применяется для обозначения лечебного воздействия, приводящего к временному снижению аллергического ответа или ареактивности в ответ на быстрое ступенчатое наращивание дозы препарата-виновника. В основном ДС используют при необходимости введения жизненно-важного ЛС, к которому у пациента предполагается или определенно установлена ГЧ, а более безопасные и такие же эффективные ЛС как «виновные» отсутствуют. Первая успешная ДС в ее современном виде началась с пенициллина, к настоящему времени разработаны и опубликованы протоколы для других АБ, котримоксазола, средств лечения ВИЧ-инфекции, аспирина, инсулина, аллопуринола, таргетных биологических препаратов, химиотерапии онкологических заболеваний и др. [37]. ДС может проводиться только в стационаре, в котором возможно незамедлительное оказание экстренной помощи, если таковая потребуется, в т. ч. в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации. В РФ регламентируется, что процедура ДС находится в компетенции аллерголога-иммунолога.

Ведение пациентов при аллергии к антибиотикам

АБ всех групп способны вызывать все типы реакций ГЧ и могут являться причиной разнообразных клинических проявлений ЛГЧ. При этом следует отметить, что частота аллергии к АБ нередко преувеличивается, если ориентироваться только на данные расспроса больных или даже на информацию из медицинских карт. В особенности это касается пациентов, у которых в детстве или подростковом возрасте наблюдалась МПЭ при назначении им АБ на фоне инфекционного мононуклеоза или других острых вирусных инфекций. Такая экзантема в большинстве случаев связана с активацией врожденного, а не адаптивного иммунитета; данная реакция не приводит к формированию клеток иммунологической памяти, и при повторном назначении АБ (через несколько месяцев или лет) клинические признаки ЛГЧ, как правило, отсутствуют [4, 37, 85].

Известна также т. н. реакция Яриша–Герксгеймера, наблюдаемая при лечении многих инфекций, в т. ч. недавно описанная отечественными авторами у ребенка с внебольничной пневмонией [85, 104]. Реакция возникает через несколько часов после начала лечения антибактериальными средствами (чаще бактерицидными, чем бактериостатическими) и связана с быстрым высвобождением антигенов и эндотокси-

нов при массовой гибели возбудителей заболевания, что приводит к резкой активации врожденного иммунитета. Этот феномен проявляется повышением температуры, ознобом, снижением АД, тахикардией, тошнотой, головной, мышечной и суставной болью, усугублением существовавших или появлением новых симптомов основного заболевания. Состояние не связано с аллергией на назначенный АБ, поэтому необходимо продолжение АБТ, а для купирования шокоподобного состояния назначают сГКС [104].

Еще одна причина гипердиагностики аллергии к АБ — неверная оценка их связи с развитием ССД/ТЭН или DRESS-синдрома в ситуациях, когда АБ назначались по поводу предполагаемой респираторной инфекции, а на самом деле это были первые симптомы ранней стадии системной реакции ГЧЗТ, вызванной другими препаратами (например, антиконвульсантами или аллопуринолом). Следует также иметь в виду, что при различных нозологиях могут наблюдаться совпадающие реакции (т. е. вообще не имеющие отношения к ЛГЧ), например ассоциированная с МЭ герпетическая инфекция.

До настоящего времени во врачебной среде бытуют некоторые устоявшиеся представления, которые с современных позиций являются ложными. Например, что у больных с грибковыми инфекциями кожи или при сенсibilизации к плесневым, дрожжеподобным грибам повышается риск аллергии к АБ. Однако нет достоверных научных фактов, подтверждающих эту, о чем свидетельствует и клиническая практика [20]. Также «метка» аллергии на ЛС, которую выносят на обложку медицинской карты, часто основана на рассказах пациентов (или родителей, опекунов детей) о «непереносимости» АБ в связи с возникновением НЛР, обусловленных фармакологическим действием препарата, например, таких как рвота, тошнота, диарея, головная боль или «недомогание» [85].

Несмотря на мифы и преувеличения, связанные с аллергией к АБ, всегда следует учитывать анамнез пациента при необходимости АБТ. Существуют данные о стратификации риска рецидива аллергии к АБ при анамнестических сведениях, которым можно доверять. Наиболее высокий риск повторной реакции ЛГЧ имеется при документированных анафилаксии, ССД/ТЭН, DRESS-синдроме, васкулите, сывороточно-подобных реакциях, моноорганных поражениях печени, почек, легких и гематологических синдромах. Изолированные нетяжелые кожные проявления в виде МПЭ и крапивницы рецидивируют в зависимости от «срока давности». Так, есть данные, что у ~ 80% пациентов с IgE-опосредованной аллергией к пенициллину через 10 лет чувствительность к нему исчезает, то же касается и обусловленных ГЧЗТ экзантем [85].

Аллергия к β-лактамам антибиотикам

Аллергия к β-лактамам АБ, к которым относятся пенициллины, цефалоспорины, монобакта-

мы и карбапенемы, наиболее часто регистрируется в электронных базах данных тех стран, где ведется учет всех НЛР [85]. Между β -лактамами возможна перекрестная реактивность через основное β -лактаманное кольцо, тиазолидиновое (пенициллиновое) или дигидротиазиноное (цефалоспориновое) кольцо, а также через боковые цепи R1 или R2. Пенициллины имеют только боковую цепь R1, а цефалоспорины – R1 и R2. Перекрестный иммунный ответ на цефалоспорины у пациентов с IgE-опосредованной аллергией к пенициллину в значительной степени связан с реакцией на боковые цепи R1, а не на основную β -лактаманную часть молекулы или боковые цепи R2 [37, 85].

Перекрестные реакции между пенициллинами и карбапенемами встречаются в 1% случаев, пенициллинами и цефалоспоринами II поколения – в 3–10%, с цефалоспоринами III поколения – в 1–3%. Монобактамы не дают перекрестных реакций с пенициллином и карбапенемами, имеются немногочисленные сообщения о перекресте монобактамов (азтреонама) с цефтазидимом [85]. В табл. 11 приведены группы β -лактаманов в зависимости от идентичных боковых цепей, что иллюстрирует возможность перекрестной аллергии между различными препаратами [37].

Так как в респираторной медицине для лечения бактериальных инфекций β -лактамы являются во многих случаях препаратами 1-го ряда, вопрос о необходимости их назначения возникает во многих экстренных ситуациях. В связи с пересмотром позиции о запрете любых β -лактамов при вероятной ГЧ к пенициллину в анамнезе эксперты ЕААСИ [105] разработаны подходы к определению степени угрозы и минимизации риска рецидива ЛГЧ при повторном назначении β -лактамов. Для этого предложен пошаговый алгоритм принятия решения при необходимости проведения срочной антибактериальной терапии пациентам с анамнезом ГЧ к пенициллинам или цефалоспоринам при невозможности консультации врача-аллерголога. Сначала стратифицируют риск при вероятной ГЧ к β -лактамам в зависимости

от имевшейся ранее НЛР (табл. 12). Затем на основании этой информации принимают решение – выбирают один из 3 возможных вариантов терапии [105] (табл. 13).

Как видно из приведенного позиционного документа ЕААСИ, пациенты с ранее перенесенной лекарственной реакцией на β -лактамановые АБ (табл. 12) стратифицируются на группы высокого и низкого риска с учетом времени появления симптомов (немедленные – до 6 ч, отсроченные – после 6 ч), а также их клинических проявлений. На следующем шаге выбирается вариант возможной АБТ (β -лактамы или не β -лактамановые АБ) в зависимости от уровня риска и характера предшествующих клинических реакций [105] (табл. 13).

Если доступна консультация врача – аллерголога-иммунолога, совместно с ними принимают решение о возможности назначения другого β -лактаманового АБ у пациента с анамнезом вероятной ГЧ к пенициллину. Поэтапный дозированный тест для подбора наиболее безопасного АБ (табл. 13) также желательно проводить под контролем аллерголога-иммунолога. В процессе теста тщательно наблюдают за состоянием больного, необходима полная готовность к неотложной помощи. Схемы дозированного теста варьируются в разных согласительных документах, однако наиболее часто рекомендуется у пациентов с высоким риском градуировать дозу необходимого препарата следующим образом: 1% → 10% → 40% → 49%, т. е. в конечном итоге больной получает полную терапевтическую дозу ЛС. Интервал наращивания дозы составляет 1–2 ч [37, 105].

Безусловно, врач, не являющийся аллергологом-иммунологом, в экстренной ситуации принимает самостоятельное решение о возможности градуированного теста. Но, как отмечено выше, монобактамы можно безопасно использовать практически у всех пациентов (исключение – вероятный перекрест азтреонама и цефтазидима). Перекрестная реактивность между карбапенемами и пенициллинами, карбапенемами и цефалоспоринами составляет < 1%, так как в карбапенемах нет колец, специфичных для

Таблица 11. Группы β -лактамановых антибиотиков с идентичными боковыми цепями

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

Таблица 12. Стратификация риска при вероятной гиперчувствительности к β-лактамам в зависимости от имевшей место лекарственной реакции

Степень риска для пациента	Реакции	
	Немедленные	Отсроченные
Высокая	Анафилаксия. Гипотензия. Отек гортани. Бронхоспазм. Крапивница и/или ангиоотек. Генерализованная эритема	ССД. ТЭН. DRESS-синдром. Генерализованная буллезная ФЭ. ОГЭП. Линейный IgA-буллезный дерматоз. Тяжелая МПЭ. СЛВ/СПС. Специфическая органная манифестация. Лекарственно-индуцированные аутоиммунные заболевания
Низкая	Изолированный генерализованный зуд, не требовавший лечения. Изолированные гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея). Локальная крапивница в месте инъекции	Контактный дерматит. Системный контактный дерматит*. Инфильтрат в месте инъекции. Ладонная эксфолиативная экзантема. Фиксированные высыпания (ФЭ). Крапивница с замедленным развитием. Легкая/средней тяжести МПЭ. Симметричные лекарственно-индуцированные высыпания в естественных кожных складках и сгибах

Примечание: * – дерматит, при котором высыпания распространяются по всему кожному покрову после локального воздействия лекарственного средства; ССД – синдром Стивенса–Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ФЭ – фиксированная эритема; DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез; IgA – иммуноглобулин А; МПЭ – макулопапулезная экзантема; СЛВ/СПС – системный лекарственный васкулит / сывороточноподобный синдром.

Таблица 13. Алгоритм принятия решений при необходимости проведения срочной антибактериальной терапии пациентам с анамнезом гиперчувствительности к пенициллинам и/или цефалоспорином при невозможности консультации аллерголога

Отсроченные реакции на пенициллины и/или цефалоспорины у пациентов с высоким уровнем риска	Немедленные реакции на пенициллины и/или цефалоспорины у пациентов с высоким уровнем риска	Немедленные или отсроченные реакции на пенициллины и/или цефалоспорины у пациентов с низким уровнем риска
Избегать использования пенициллинов и цефалоспоринов, использовать не-β-лактамы АБ с учетом микробиологического анализа, <i>или</i> использовать карбапенемы либо азтреонам* по степени опасности** после тщательного анализа риска и пользы при ССД/ТЭН, <i>или</i> использовать цефалоспорины III–V поколений путем поэтапного дозированного теста у пациентов, которые реагировали на пенициллины**, либо пенициллины с боковыми цепями, отличными от боковых цепей назначаемых цефалоспоринов, у пациентов, которые реагировали на цефалоспорины** (очень осторожно при ССД/ТЭН)	Избегать использования всех β-лактамов АБ, <i>или</i> использовать цефалоспорины III–V поколений путем поэтапного дозированного теста у пациентов, которые реагировали на пенициллины***, либо пенициллины с боковыми цепями, отличными от боковых цепей назначаемых цефалоспоринов, у пациентов, которые реагировали на цефалоспорины***, <i>или</i> использовать карбапенемы либо азтреонам* *** путем поэтапного дозированного теста, <i>или</i> использовать не-β-лактамы АБ с учетом микробиологического анализа	Использовать полные дозы цефалоспоринов III–V поколений у пациентов, которые реагировали на пенициллины, либо пенициллины с боковыми цепями, отличными от назначаемых цефалоспоринов, у пациентов, которые реагировали на цефалоспорины, <i>или</i> использовать карбапенемы либо азтреонам, <i>или</i> использовать не-β-лактамы АБ с учетом микробиологического анализа

Примечания: * – за исключением пациентов, у которых были реакции на цефтазидим; ** – в случае клинической неудачи без применения β-лактамов; *** – за исключением пациентов, перенесших тяжелую анафилаксию; АБ – антибиотики; ССД – синдром Стивенса–Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз.

пенициллинов (тиазолидинового) и цефалоспоринов (дигидротиазинового) и нет общих боковых цепей R1 или R2 [85]. Поэтому пациентам с вероятной аллергией к пенициллинам и/или цефалоспорином в анамнезе можно достаточно безопасно назначать карбапенемы, но при немедленной аллергии после проведения дозированного теста (табл. 13), так как

минимальный риск связан с редкой возможностью перекреста по общему β-лактавному кольцу. В неэкстренной ситуации для решения вопроса о возможности в будущем назначать β-лактамы пациентам с вероятной ГЧ к пенициллинам и/или цефалоспорином, необходимо специфическое аллергологическое обследование.

Гиперчувствительность к другим антибиотикам

Фторхинолоны

Наиболее распространенное клиническое проявление аллергии к фторхинолонам – МПЭ с замедленным началом, регистрируемая у 2–3% пациентов (чаще на фоне приема гемифлоксацина). Обычно она протекает доброкачественно и не требует лечения. Встречается перекрестная реактивность внутри группы, отмечаемая в 10–50% случаев. Немедленные реакции на фторхинолоны, как неиммунологические, так и IgE-зависимые, регистрируют все чаще. Сообщается, что частота анафилаксии сопоставима с данными по цефалоспорином и пенициллинам и составляет 1–5 : 100 тыс. назначений; анафилаксия в большей степени ассоциирована с моксифлоксацином. Показано, что аналогично пенициллинам IgE-опосредованная аллергия к фторхинолонам может со временем «затухать». Описываются также редкие случаи системных проявлений ЛГЧ при лечении фторхинолонами, в частности DRESS-синдром и ССД/ТЭН [37, 85].

Гликопептиды

Ванкомицин способен вызывать разнообразные замедленные реакции ЛГЧ, включая тяжелые. В частности, до 40% регистрируемых случаев DRESS-синдрома связаны с применением этого АБ. Кроме того, среди других АБ ванкомицин наиболее часто вызывает немедленные не-IgE-опосредованные реакции. Известна также причинная связь назначения ванкомицина и развития линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза. Описаны перекрестные реакции между ванкомицином и другим гликопептидным АБ тейкопланином, который также способен вызывать замедленные кожные и системные реакции [85].

Макролиды

Аллергия к макролидам встречается реже, чем к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и сульфаниламидам. Основными проявлениями являются замедленные кожные реакции, регистрируемые у 1% пациентов, анафилактические реакции возникают очень редко. Убедительные данные о перекрестной реактивности отсутствуют [85].

Антибиотики разных групп

Известно, что **аминогликозиды, клиндамицин, и метронидазол** редко вызывают IgE-опосредованные реакции. Аминогликозиды являются частой причиной АКД и другой контактной аллергии, так как входят в состав многокомпонентных препаратов, используемых в офтальмологии, оториноларингологии, колопроктологии, гинекологии и пр. При лечении клиндамицином нередко возникает МПЭ, также были описаны острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и DRESS-синдром. Линезолид крайне редко вызывает реак-

ции ЛГЧ, однако имеются единичные сообщения о развитии крапивницы, АО, анафилаксии, МПЭ и DRESS-синдрома на фоне лечения данным ЛС. С метронидазолом ассоциирован широкий спектр клинических проявлений ЛГЧ, хотя в целом их частота является низкой. Тем не менее описаны АО, анафилаксия, АКД, ФЭ, СПС, ОГЭП, ССД/ТЭН, DRESS-синдром и некоторые другие замедленные кожные реакции [106].

Сульфаниламиды являются распространенной причиной аллергии Т-клеточного типа, а частота ГЧ к ним регистрируется в среднем в 2–10% случаев назначений. ГЧЗТ к сульфаниламидам может проявляться МПЭ, ФЭ, МЭ и другими относительно не тяжелыми реакциями. Важно помнить, что сульфаниламиды относятся к ведущим причинам ССД/ТЭН. В последние годы показано, что отсутствует перекрестная реактивность между противомикробными сульфаниламидами и мочегонными, а также сахароснижающими средствами сульфаниламидной природы [37, 85].

Принципы специфической диагностики лекарственной гиперчувствительности

С оптимальным результатом выявить ЛС, вызвавшее реакцию ГЧ, а также предрасполагающие факторы, позволяет программа последовательных действий [4, 11, 37, 103]:

- Шаг 1: анамнез и анализ медицинской документации пациента.
- Шаг 2: отмена вызывающего подозрения ЛС (оценка эффекта элиминации).
- Шаг 3: специфическая лабораторная диагностика (при необходимости и возможности).
- Шаг 4: кожные пробы с подозреваемыми ЛС (проводятся по показаниям врачом – аллергологом-иммунологом).
- Шаг 5: провокационный лекарственный тест (проводится по показаниям врачом – аллергологом-иммунологом).

Анамнез играет определяющую роль в диагностике ЛГЧ, и этот метод доступен врачам любых специальностей. Лабораторная диагностика ЛГЧ привлекательна в силу безопасности для пациента. В последние годы разработан ряд тестов *in vitro* для определения этиологии лекарственных аллергических реакций всех типов (I, II, III и IV) и неиммунологической ЛГЧ при некоторых клинических проявлениях [37, 103, 107]. Однако проведение этих исследований возможно только в отдельных высокоспециализированных клиниках и лабораториях, главным образом в научных целях. Но даже и там, где эти методы диагностики доступны, их чувствительность и специфичность оцениваются неоднозначно, поэтому пока они не рекомендованы для широкого использования [37].

В реальной клинической практике для определения этиологии лекарственной аллергии I и IV типа рекомендуются кожные пробы, а при отрицательном

результате последних – дозируемый провокационный тест. Основными показаниями для таких исследований являются: 1) вероятная лекарственная аллергия в анамнезе при необходимости терапии ЛС, вызывающим подозрение; 2) аллергические реакции в анамнезе при одновременном применении ≥ 2 препаратов при витальных показаниях к назначению одного из них [1, 4, 37, 103].

В последнее время появилось новое показание – «активный подход к снятию метки аллергии к пенициллину», которое касается сомнительных данных анамнеза о реакциях ЛГЧ на пенициллин [37]. Выше уже обсуждалась проблема неоправданно широкой анамнестической диагностики аллергии к β -лактамам и связанный с этим явлением риск роста антибиотикорезистентности как на индивидуальном, так и популяционном уровне. Необходимо подчеркнуть, что проведение кожных и провокационных проб находится в компетенции врача – аллерголога-иммунолога, требуя от него знаний, умений и навыков для получения достоверных результатов.

Для диагностики цитотоксических и иммунокомплексных лекарственных реакций (II и III тип) кожные тесты не применяются вследствие их неинформативности (в коже нет «субстрата» для реакции с лекарственным антигеном), а провокационные тесты противопоказаны. Это в полной мере касается и лекарственно-индуцированных поражений легких [11, 37].

Важным современным направлением диагностики является фармакогенетический скрининг, основанный на ассоциации между НЛР и специфическими аллелями HLA, помогающий избежать тяжелых реакций ГЧЗТ. Определение гаплотипа HLA рекомендуется до назначения ряда препаратов в качестве одного из способов профилактики системных реакций ГЧЗТ, а также у больных с уже диагностированными ССД/ТЭН и DRESS-синдромом, так как метод обладает высокой прогностической ценностью в отношении рецидивов этих заболеваний [4, 13, 74]. Наиболее часто в клинической практике рекомендуется генетическое исследование перед назначением карбамазепина (риск для пациентов при наличии HLA B*1502 и HLA-A*3101), аллопуринола (HLA-B*5801) и абакавира (HLA-B*5701) [74].

Литература

1. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4): 420-37. doi: 10.1111/all.12350.
2. Клиническая фармакология. Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 976 с.
3. Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.

4. Pichler W.J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019; 74(8): 1457-1471. doi: 10.1111/all.13765.

5. Muraro A., Lemanske R.F., Castells M. et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72(7): 1006-1021. doi: 10.1111/all.13132.

6. Chu M.T., Chang W.C., Pao S.C., Hung S.I. Delayed drug hypersensitivity reactions: molecular recognition, genetic susceptibility, and immune mediators. *Biomedicines*. 2023; 11(1): 177. doi: 10.3390/biomedicines11010177.

7. Watanabe Y., Yamaguchi Y. Drug allergy and autoimmune diseases. *Allergol Int*. 2022; 71(2): 179-184. doi: 10.1016/j.alit.2022.02.001.

8. Pichler W.J. The important role of non-covalent drug-protein interactions in drug hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2022; 77: 404-415. doi.org/10.1111/all.14962.

9. Han J., Pan C., Tang X. et al. Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. *Front. Immunol*. 2022; 13: 1016730. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016730.

10. Naisbitt D.J., Olsson-Brown A., Gibson A. et al. Immune dysregulation increases the incidence of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2020; 75(4): 781-797. <https://doi.org/10.1111/all.14127>.

11. Воржева И.И., Черняк Б.А. Лекарственная гиперчувствительность. В кн.: Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Н.М. Ненашевой, Б.А. Черняка. Москва: Гэотар-Медиа, 2022. С. 516-774.

12. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res*. 2012; 13(1): 39. doi: 10.1186/1465-9921-13-39.

13. Chen C.B., Abe R., Pan R.Y. et al. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res*. 2018: 6431694. doi: 10.1155/2018/6431694.

14. Kremenevski I., Sander O., Sticherling M., Raithel M. Paradoxical reactions to biologicals in chronic inflammatory systemic diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2022; 119: 88-95. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0067.

15. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1): 9-22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.

16. Hao Y., Zhang X., Yu L. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer: a review. *Front. Oncol*. 2022; 12: 911906. doi: 10.3389/fonc.2022.911906.

17. Labella M., Castells M. Hypersensitivity reactions and anaphylaxis to checkpoint inhibitor-monoclonal antibodies and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126(6): 623-629. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.008.

18. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68(10): 1219-32. doi: 10.1111/all.12260.
19. Minaldi E., Cahill K. Recent updates in understanding NSAID hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023; 23(3): 181-188. doi: 10.1007/s11882-023-01064-3.
20. Drug hypersensitivity / ed. W. Pichler. Basel: Karger, 2007.
21. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease / ed. P. Camus, E.C. Rosenow. London: MPG Books, 2010.
22. De Giacomo F., Vassallo R., Yi E.S., Ryu J.H. Acute eosinophilic pneumonia. Causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(6): 728-736. doi: 10.1164/rccm.201710-1967CI.
23. The Drug-induced lung diseases. URL: www.pneumotox.com.
24. Weng C.H., Liu Z.C. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(23): 2848-2855. doi: 10.1097/CM9.0000000000000539.
25. He Y., Sawalha A.H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(5): 490-497. doi: 10.1097/BOR.0000000000000522.
26. Roden A.C., Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018; 35(4): 260-271. doi: 10.1053/j.semmp.2018.03.002.
27. Ng N., Padilla M.L., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023; 43(2): 341-357. doi: 10.1016/j.iaac.2023.01.009.
28. Bartal C., Sagy I., Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia. A review of 196 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(4): e9688. doi: 10.1097/MD.00000000000009688.
29. Maurer M., Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61(1): 40-49. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w.
30. Bernstein J.A., Cremonesi P., Hoffmann T.K., Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*. 2017; 10(1): 1-11. doi: 10.1186/s12245-017-0141-z.
31. Weisman D.S., Arnouk N., Asghar M.B., Qureshi M.R. et al. ACE inhibitor angioedema: characterization and treatment versus non-ACE angioedema in acute hospitalized patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020; 10(1): 16-18. doi: 10.1080/20009666.2020.1711641.
32. Анафилактический шок. Клинические рекомендации 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/263_1.
33. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/267_1.
34. Павлова К.С., Дынева М.Е., Курбачева О.М. НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов. *Российский аллергологический журнал*. 2020; 17(3): 15-33. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>.
35. Corey K.B., Cahill K.N. Aspirin-exacerbated respiratory disease: a unique case of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022; 42(2): 421-432. doi: 10.1016/j.iaac.2021.12.005.
36. Skypala I. Food hypersensitivity; diagnosing food allergies and intolerances / ed. by I. Skypala, C. Venter. UK: Wiley-Blackwell, 2009.
37. Khan D.A., Banerji A., Blumenthal K.G. et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150(6): 1333-1393.
38. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. «Метотрексатовое легкое»: взгляд на проблему сегодня. *Фарматека*. 2021; 28(10): 24-33. doi: 10.18565/pharmateca.2021.10.24-33.
39. Schwaiblmair M., Behr W., Haecckel T. et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J*. 2012; 6: 63-74. doi: 10.2174/1874306401206010063.
40. Blanchard A., Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer. *Curr. Oncol*. 2019; 26 (4) e571–e573. doi: 10.3747/co.26.4859.
41. Takeda K., Miwa H., Kono M. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome associated with an immune checkpoint inhibitor in a patient with non-small cell lung cancer. *Respir Med Case Rep*. 2023; 42: 101824. doi: 10.1016/j.rmcr.2023.101824.
42. Zhong L., Altan M., Shannon V. et al. Immune-related adverse events: pneumonitis. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1244: 255-269. doi: 10.1007/978-3-030-41008-7_13.
43. Agache I.O., Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3(1): 5. doi: 10.1186/2045-7022-3-5.
44. Delaunay M., Cadranel J., Lusque A. et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1700050. doi: 10.1183/13993003.00050-2017.
45. Shin H.W., Nam C.W., Kim H. et al. Zotarolimus-eluting stent-induced hypersensitivity pneumonitis. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 108-111. doi: 10.3904/kjim.2013.28.1.108.
46. Franzen D. P., Lang C., Agorastos N. et al. Evaluation of nickel release from endobronchial valves as a possible cause of hypersensitivity pneumonitis in a patient treated with bronchoscopic lung volume reduction. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 174(3-4): 144-150. doi: 10.1159/000481986.
47. Wang P.M., Zhang Z.W., Zhang S. et al. Characterization of immunomodulatory factors and cells in bronchoalveolar lavage fluid for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023. doi: 10.1007/s00432-023-04696-0.

48. Cottin V. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023; 43(2): 289-322. doi: 10.1016/j.iac.2023.01.002.
49. Korpole P.R., Al-Bacha S., Hamadeh S. A Case for biopsy: injectable naltrexone-induced acute eosinophilic pneumonia. *Cureus.* 2020; 12(9): e10221. doi: 10.7759/cureus.10221.
50. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 301-308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
51. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinical features and pathogenesis. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(5): 1155-1167.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.004.
52. Sharifzadeh S., Mohammadpour A.H., Tavannaee A. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(3): 275-289. doi: 10.1007/s00228-020-03005-9.
53. Ramirez G.A., Ripa M., Burastero S. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): focus on the pathophysiological and diagnostic role of viruses. *Microorganisms.* 2023; 11(2): 346. doi: 10.3390/microorganisms11020346.
54. High W.A. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. URL: <https://www.uptodate.com>.
55. Taweeseedt P.T., Nordstrom C.W., Stoeckel J., Dumic I. Pulmonary manifestations of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2019; 7863815. doi: 10.1155/2019/7863815.
56. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Result from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (5): 1071-1080. doi: 10.1111/bjd.12501.
57. Sawata T., Bando M., Kogawara H. et al., Drug-induced hypersensitivity syndrome accompanied by pulmonary lesions exhibiting centrilobular nodular shadows. *Intern Med.* 2016; 55(9): 1159-63. doi: 10.2169/internal-medicine.55.5694.
58. Воржева И.И., Черняк Б.А. Поражения легких при системной реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией: обзор литературы и клинические наблюдения. *Практическая пульмонология.* 2018; 2: 59-68.
59. Schneider J.A., Cohen P.R. Stevens–Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther.* 2017; 34(6): 1235-1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y.
60. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Review F1000Res.* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1.
61. Chang H.C., Wang, T.J. Lin, M.H., Chen T.J. A review of the systemic treatment of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Biomedicines.* 2022; 10(9): 2105. doi: 10.3390/biomedicines10092105.
62. Shanbhag S.S., Chodosh J., Fathy C. et al. Multidisciplinary care in Stevens–Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020; 11: 2040622319894469. doi: 10.1177/2040622319894469.
63. Doyle D., Long A., Murphy D.M. Pneumonia caused by toxic epidermal necrolysis. *Respirol Case Rep.* 2022; 10(11): e01046. doi: 10.1002/rcr2.1046.
64. Nakamura R., Ochi F., Chisaka T. et al. Acetaminophen-induced Stevens–Johnson syndrome with lethal lung injury: a case report. *Clin Case Rep.* 2022; 10(9): e6294. doi: 10.1002/ccr3.6294.
65. Shi T., Chen H., Huang L. et al. Fatal pediatric Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: three case reports. *Medicine.* 2020; 99: 12(e19431).
66. Park H., Ko Y.B., Kwon H.S., Lim C.M. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Yonsei Med J.* 2015; 56(2): 578-81. doi: 10.3349/ymj.2015.56.2.578.
67. Shabrawishi M., Qanash S.A. Bronchiolitis obliterans after cefuroxime-induced Stevens–Johnson syndrome. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 171-174. doi: 10.12659/AJCR.913723.
68. Sugino K., Hebisawa A., Uekusa T. et al. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens–Johnson syndrome: histopathological/bronchial reconstruction of the whole lung and immunohistochemical study. *Diagn Pathol.* 2013; 8: 134. doi: 10.1186/1746-1596-8-134.
69. Xu N., Chen X., Wu S. et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2018; 16(3): 2027-2031. doi: 10.3892/etm.2018.6357.
70. Wang W., Ni Y., Wei Y. et al. Bronchiolitis obliterans complicating a pneumothorax after Stevens-Johnson syndrome induced by lamotrigine. *J Form Med Assoc.* 2015; 114(3): 285e289. doi: 10.1016/j.jfma.2012.02.026.
71. Facanha A.L.B.P., Reis R.C., Prado R.C.P. et al. Bronchiolitis obliterans due to toxic epidermal necrolysis – a serious condition with a good therapeutic response. *J Bras Pneumol.* 2021; 47(4): e20210020. doi: 10.36416/1806-3756/e20210020.
72. Carpenter L.M., Weinman J.P., Aleksanyan Y. et al. Stevens–Johnson syndrome in children: consider monitoring for bronchiolitis obliterans. *J Pediatr.* 2021; 236: 307-311. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.036.
73. Duong T.A., de Prost N., Ingen-Housz-Oro S., et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission. *Br J Dermatol* 2015; 172: 400-405. doi: 10.1111/bjd.13505.
74. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. М.: Гэотар-Медиа. 2019.

75. Radic M., Kaliterna D. M., Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med.* 2012; 70(1): 12-17.
76. Strubchevska K., Kozyk M., Jacobs M.R., White D. Hydralazine-associated vasculitis and pulmonary hemorrhage. *Cureus.* 2023; 15(4): e37332. doi: 10.7759/cureus.37332.
77. Duran C.S.C., da Paz A.S., Santiago M.B. Vasculitis induced by biological agents used in rheumatology practice: A systematic review. *Arch Rheumatol.* 2021; 37(2): 300-310. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.9049.
78. Jin Q., Kant S., Alhariri J., Geetha D. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018; 8(6): 339-344. doi: 10.1080/20009666.2018.1536242.
79. Nasser M., Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39(4): 482-493. doi: 10.1055/s-0038-1668533.
80. Palmucci S., Inì C., Cosentino S. et al. Pulmonary vasculitides: a radiological review emphasizing parenchymal HRCT features. *Diagnostics.* 2021; 11: 2318. doi: 10.3390/diagnostics11122318.
81. Ключкина Н.Г., Гунчикова В.М., Новикова А.М. Синдром лекарственной волчанки. *Современная ревматология.* 2018; 12(4): 32-41.
82. De Bandt M. Anti-TNF-alpha-induced lupus. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1): 235. doi: 10.1186/s13075-019-2028-2.
83. Picardo S., So K., Venugopal K. Anti-TNF-induced lupus in patients with inflammatory bowel disease. *JGH Open.* 2019; 4(3): 507-510. doi: 10.1002/jgh3.12291
84. Brockow K., Arden-Jones M.R., Mockenhaupt M. et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019; 74(1): 14-27. doi: 10.1111/all.13562.
85. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019; 393(10167): 183-198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
86. Романова Т.С., Мясникова Т.Н., Латышева Т.В. Особенности диагностики in vivo лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу, на бета-лактамы. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 4: 30-42.
87. Porebski G., Kwiecien K., Pawica M., Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-coupled receptor-X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Front. Immunol.* 2018; 9: 3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027.
88. Pintea I., Petricau C., Dumitrascu D. et al. Hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies: classification and treatment approach (Review). *Exp Ther Med.* 2021; 22(3): 949. doi: 10.3892/etm.2021.10381.
89. Шубина А.С., Мясникова Т.Н., Фролов Е.А. и др. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на прием цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. *Российский аллергологический журнал.* 2022; 19(3): 410-420. doi: 10.36691/RJA1563
90. Patel S., John A.M., Handler M.Z., Schwartz R.A. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(3): 393-399. doi: 10.1007/s40257-020-00505-3.
91. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных многоформной эритемой. 2015. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi.
92. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current perspectives on erythema multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 54(1): 177-184. doi: 10.1007/s12016-017-8667-7.
93. Blake T., Manahan M., Rodins K. Erythema nodosum – a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J.* 2014; 20(4): 22376.
94. Laroche A., Chinchilla E.A., Bourgeault E., Doré M.A. Erythema nodosum as the initial presentation of Nivolumab-induced sarcoidosis-like reaction. *J Cutan Med Surg.* Nov/Dec 2018; 22(6): 627-629. doi: 10.1177/1203475418776934.
95. Thomaidou E., Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. *Dermatol Ther.* 2019; 32(2): e12817. doi: 10.1111/dth.12817.
96. Hervé C., Laupèze B., Del Giudice G. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines.* 2019; 4: 39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6.
97. Guo Y., Cao X.S., Yang H.T. Global incidence pattern and factors associated with common cutaneous reactions related to COVID-19 vaccination of 2.55 million participants in real-world settings: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2023; 13: 06008. doi: 10.7189/jogh.13.06008.
98. Ionova Y., Wilson L. Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. *PLoS One.* 2020; 15(6): e0235076. doi: 10.1371/journal.pone.0235076.
99. Chiewchalernsri C., Sompornrattanaphan M., Wongsas C., Thongngarm T. Chlorhexidine allergy: current challenges and future prospects. *J Asthma Allergy.* 2020; 13: 127-133. doi: 10.2147/JAA.S207980.
100. Lechien J.R., de Araujo P.C., De Marrez L.G., Halloy J.L. Contact allergy to benzalkonium chloride in patients using a steroid nasal spray: a report of 3 cases. *Ear Nose Throat J.* 2018; 97(1-2): E20-E22. doi: 10.1177/0145561318097001-205.
101. Mahlab-Guri K., Asher I., Sthoeger Z. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids – prevalence, diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2023; 153: 40025. doi: 10.57187/smw.2023.40025.
102. Baeck M., Pilette C., Drieghe J., Goossens A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(1): 102-8. doi: 10.1684/ejd.2010.0826.
103. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Романова Т.С. Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии. М.: ГНЦ Институт иммунологии, 2022.

104. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Агаронян А.Г. Реакция Яриша–Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2018; 15(3): 255–259. doi: 10.15690/pf.v15i3.1906

105. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A. et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. Allergy. 2020; 75(6): 1300–1315. doi: 10.1111/all.14122.

106. Dilley M., Geng B. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to antibiotics: Aminoglycosides, Clindamycin, Linezolid, and Metronidazole. Clin Rev Allergy Immunol. 2022; 62: 463–475. doi: 10.1007/s12016-021-08878-x.

107. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. РМЖ. 2018; 8(1): 28–32.

Информация об авторах

Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3952) 34-32-19; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1523-0864>)

Воржева Ирина Ивановна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3952) 34-32-19; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com