

И.В. Андреева, О.У. Стецюк

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

Аллергия на антибиотики у детей: кто виноват и что делать?

Контактная информация:

Андреева Ирина Вениаминовна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Кирова, д. 46А, тел.: (4812) 61-13-01, e-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Статья поступила: 14.05.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

Аллергические реакции на антибиотики в педиатрической практике являются серьезной проблемой и сложной задачей для педиатров: это обусловлено трудностями в диагностике, интерпретации анамнестических данных и последующим выбором адекватной антибактериальной терапии. В обзоре описаны основные типы аллергических реакций на антибактериальные препараты, чаще других используемых у детей. Отдельный акцент сделан на факторах риска развития лекарственной гиперчувствительности, описаны клинические проявления аллергии на антибиотики и особенности аллергических реакций на отдельные препараты. Рассматриваются клинические подходы и алгоритмы ведения пациентов с предполагаемой непереносимостью антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: антибиотики, антибактериальные препараты, аллергические реакции, лекарственная гиперчувствительность, аллергия, непереносимость, факторы риска.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 42–52)

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики — одна из наиболее часто назначаемых групп лекарственных препаратов у детей в амбулаторной практике; кроме этого, антибиотики — это средства, которые чаще всего вызывают нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [1–3]. Несмотря на тот факт, что аллергические реакции на антибактериальные препараты (АБП) составляют не очень высокий процент от всех сообщаемых НЛР (около 25%), именно они традиционно считаются наиболее значимыми нежелательными реакциями антибактериальных препаратов и лидирующей причиной обращений за неотложной медицинской помощью в педиатрической популяции [3, 4]. Как правило, аллергические реакции не являются тяжелыми настолько, чтобы быть причиной госпитализации маленького пациента. Тем не менее аллергия на АБП — серьезный повод для беспокойства родителей и сложная задача для педиатра, так как связана с труд-

ностями в диагностике и последующим выбором адекватной антибактериальной терапии [5–7]. Кроме этого, аллергические реакции увеличивают расходы на лечение пациентов [4, 8]. Клиницисты часто не решаются назначать антибиотики пациентам с подозреваемыми, но не доказанными IgE-опосредованными реакциями из-за потенциального риска развития жизнеугрожающих анафилактических реакций [9].

Целью данной статьи является обзор проблемы аллергических реакций на антибиотики в педиатрической практике и анализ клинических подходов к ведению пациентов с предполагаемой непереносимостью антибактериальных препаратов.

Терминология и патогенетические аспекты

Термины «лекарственная аллергия», «лекарственная гиперчувствительность» и «лекарственные реакции» (нежелательные лекарственные реакции) нередко

I.V. Andreyeva, O.U. Stetsyuk

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy SBEI HPE “Smolensk State Medical Academy” of the Ministry of Health of Russia

Allergy to Antibiotics in Children: Who is to Blame and What to Do?

Allergic reactions to antibiotics are a serious issue of pediatric practice and a difficult problem for pediatricians due to difficulties of diagnostics, interpretation of anamnestic data and subsequent selection of adequate antibacterial therapy. The review describes the main types of allergic reactions to the antibacterial drugs most widely used in children. Special attention is given to drug hypersensitivity development risk factors; clinical manifestations of allergy to antibiotics and peculiarities of allergic reactions to certain drugs are described. The article dwells upon clinical approaches and algorithms of managing patients with presumed intolerance to antibacterial drugs.

Key words: antibiotics, antibacterial drugs, allergic reactions, drug hypersensitivity, allergy, intolerance, risk factors.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 42–52)

используются в медицинской литературе как взаимозаменяемые [10]. Термин «нежелательные лекарственные реакции» объединяет все нежелательные явления, связанные с назначением лекарственного средства (ЛС) независимо от этиологии заболевания, то есть НЛР — это любые вредные и непредвиденные эффекты, возникающие вследствие применения ЛС у человека в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения или диагностики [11]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2003 г. определила термин «лекарственная аллергия» как иммуноопосредованный ответ на лекарственное средство у сенсibilизированного пациента [12]. «Лекарственная гиперчувствительность» и «лекарственная аллергия» — синонимы, хотя некоторые авторы считают термин «лекарственная аллергия» применительным лишь по отношению к реакциям, опосредованным IgE [10], однако данная позиция не поддерживается ВОЗ [12].

По **механизму развития** выделяют 4 типа аллергических реакций. К гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) относят IgE-опосредованные (анафилактические, реактивные), иммунокомплексные реакции, к гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) — цитотоксические и клеточноопосредованные реакции (табл. 1) [13].

Кроме перечисленных в табл. 1 классических типов аллергических реакций, существуют еще редкие варианты гиперчувствительности, которые сложно классифицировать ввиду отсутствия доказательств преимущественно одного иммунологического механизма развития, напри-

мер кореподобная сыпь на фоне применения сульфаниламидов из-за развития специфической активации Т лимфоцитов или синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) при развитии Fas-лиганд индуцированного апоптоза [10]. Перечень не-IgE-опосредованных аллергических реакций и причинно-значимые АБП представлены в табл. 2.

Эпидемиология аллергических реакций на антибиотики у детей

Истинная распространенность аллергических реакций на АБП у детей неизвестна. Исследований, посвященных эпидемиологическим аспектам аллергических реакций на антибиотики, в педиатрической популяции проведено гораздо меньше, чем у взрослых пациентов, а распространенность гиперчувствительности на антибиотики у детей в значительной степени варьирует, что не позволяет сделать вывод об истинной частоте. По данным проспективных исследований, в амбулаторной практике частота НЛР у детей составляет от 0,75 до 4,5% [2, 14, 15]. К настоящему времени доступно лишь несколько популяционных исследований, в которых установлена доля аллергических реакций среди общего количества НЛР. Наибольшая частота обращений в отделения неотложной помощи по поводу развития НЛР на фоне антибактериальной терапии в целом и аллергических реакций в частности отмечается у детей в возрасте до 4 лет (частота обращений за неотложной медицинской помощью составляет 13,2 визита на 1000 детей, причем

Таблица 1. Типы аллергических реакций [13]

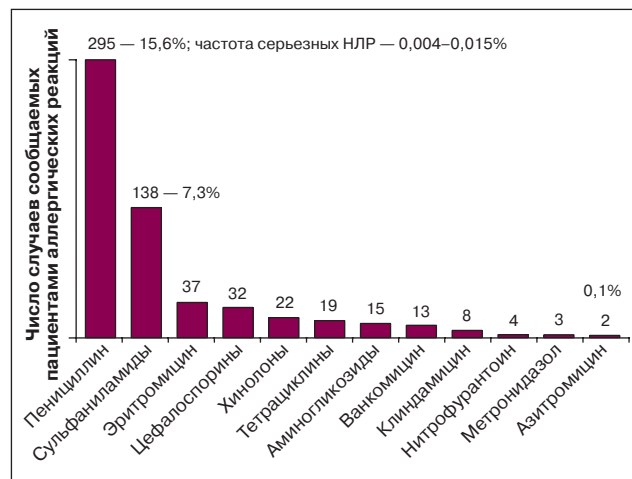
Тип реакции	Описание	Тип иммунного ответа	Клинические проявления	Сроки проявления
Тип I	IgE-опосредованные (анафилактические, реактивные)	IgE	Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм и др.	Минуты-часы после воздействия
Тип II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG	Гемолитическая анемия, цитопения, нефропатия и др.	Различны
Тип III	Имунокомплексные	IgG и комплемент	Сывороточноподобный синдром, лекарственная лихорадка, васкулит, артралгии и др.	1–3 нед после воздействия
Тип IV (a, b, c, d)	Клеточноопосредованные	Т лимфоциты	Контактный дерматит и др.	2–7 дней после воздействия

Таблица 2. Не-IgE-опосредованные аллергические реакции

Тип реакции	Причинно-значимые АБП
Гемолитическая анемия	Цефалоспорины, хлорамфеникол
Лейкопения, тромбоцитопения	Цефалоспорины, ко-тримоксазол, пенициллины
Сывороточноподобный синдром	β-Лактамы
Васкулит	Сульфаниламиды
Макулопапулезная экзантема	β-Лактамы, сульфаниламиды, макролиды, фторхинолоны
Фиксированные лекарственные сыпи	Сульфаниламиды, тетрациклины
Симметричная лекарственно-индуцированная интертригиозная экзантема	β-Лактамы
Острый генерализованный экзантематозный пустулез	Аминопенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, фторхинолоны
Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	Сульфаниламиды, ко-тримоксазол, β-лактамы
DRESS-синдром*	Тетрациклины, ко-тримоксазол

Примечание. * — лекарственно-обусловленная эозинофилия с тяжелыми системными симптомами.

Рис. 1. Частота аллергических реакций на АБП среди пациентов, которым требовалось назначение антимикробной терапии ($n = 1893$) [27]



Примечание. НЛР — нежелательные лекарственные реакции.

56% всех обращений связаны с дерматологическими жалобами, а именно: ангионевротическим отеком, крапивницей и неспецифическими аллергическими симптомами [3]. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, демонстрирующих, что у детей младшего возраста (до 4 лет) аллергические реакции составляют 72% в структуре НЛР на антибиотики [16]. Большинство же публикаций представляют собой описание единичных случаев или серии случаев развития аллергических реакций у отдельных пациентов. Более того, патофизиологическая основа НЛР на многие антибиотики неизвестна, хотя они могут расцениваться как аллергические по своей природе. Например, сывоточноподобный синдром, который возникает у 0,06% детей, получающих цефаклор, наиболее вероятно, связан с цитотоксическим воздействием препарата на клетки, чем с образованием иммунных комплексов [17, 18].

Частота сообщаемых пациентами или родителями пациентов аллергических реакций на антибиотики всегда значительно выше истинной распространенности. Так, например, частота положительных результатов кожных тестов (т.е. подтверждение классической IgE-опосредованной аллергии) у пациентов с анамнестическими данными о непереносимости пенициллина варьирует от 0 до 34% [19–23].

Пенициллины вызывают аллергические реакции наиболее часто среди всех АБП; частота их варьирует от 1 до 10% [24, 25]. Согласно данным крупномасштабно-

го анализа, проведенного в рамках программы Boston Collaborative Drug Surveillance Program, применение β -лактамов чаще всего вызывает кожные реакции, а их частота составила 5,1% для амоксициллина, 4,5% для ампициллина и 1,6% для пенициллина [4]. Большинство кожных реакций проявлялись в виде макулопапулезной сыпи и крапивницы, поэтому сложно было определить долю истинных IgE-опосредованных событий. Частота же жизнеугрожающих анафилактических реакций на пенициллины значительно меньше — 0,004–0,015% [25].

В исследовании, проведенном среди детей и взрослых молодого возраста, получавших ежемесячные инъекции бензатина бензилпенициллина по поводу круглогодичной профилактики ревматической лихорадки в среднем в течение 3,4 лет, частота анафилактических реакций составила 1,23 на 10 000 инъекций, причем у 600 пациентов в возрасте до 12 лет ни один случай не был зарегистрирован [26].

По данным крупномасштабного исследования, в котором приняли участие более 1800 пациентов, частота сообщаемых пациентами аллергических реакций на АБП была максимальной на пенициллин и составила 15,6% (рис. 1) [27]. Реже всего пациенты сообщали о наличии в анамнезе аллергических реакций на азитромицин (2 случая из 1893 опрошенных, 0,1%). Аналогичные результаты были получены и в исследовании C. Ponvert с соавт., в котором проанализированы данные 1431 ребенка с анамнестическими сведениями о непереносимости пенициллинов, у 227 (15,9%) из них при обследовании была подтверждена аллергия на β -лактамы [28].

Несомненно, макролиды являются самыми безопасными антибиотиками с точки зрения развития аллергических реакций: так, частота обращений за неотложной медицинской помощью по причине развития аллергических реакций (как легких, так и тяжелых) на 1000 назначений АБП была наименьшей в группе макролидов (табл. 3) [29].

Факторы риска развития аллергических реакций на антибиотики

Факторы риска развития аллергических реакций на антибиотики можно условно разделить на 3 категории:

- 1) факторы риска со стороны АБП;
- 2) факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией;
- 3) факторы риска со стороны пациента [30].

Факторы риска со стороны АБП включают конкретный антибактериальный препарат, особенности его метаболизма, режимов дозирования и путей введения. Большинство иммунологически-опосредованных реакций

Таблица 3. Частота обращений за неотложной медицинской помощью по причине развития аллергических реакций [29]

АБП	Аллергические реакции	
	Легкие	Серьезные/тяжелые
Пенициллины	7,6	2,2
Цефалоспорины	2,8	1,3
Макролиды	1,7	1,1
Линкозамиды	8,4	2,8
Фторхинолоны	2,8	2,4
Тетрациклины	2,0	1,2
Ко-тримоксазол	8,3	4,3

возникают на метаболиты АБП. Например, сам по себе пенициллин имеет низкую иммуногенность, но быстро метаболизируется с образованием нескольких иммунологически реактивных детерминант. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) препаратов, назначаемых однократно или короткими курсами (например, азитромицин), значительно реже вызывают сенсibilизацию, чем длительное применение антибиотиков в высоких дозах или парентеральное введение АБП. Частые повторные курсы с большей вероятностью могут привести к развитию аллергии, чем курсы терапии, разделенные временным промежутком в несколько лет. По степени риска сенсibilизации пути введения АБП располагаются следующим образом: местный > парентеральный > пероральный. Местное применение приводит преимущественно к развитию ГЗТ, парентеральное — к анафилактическим реакциям [30].

Факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией. При ряде заболеваний возрастает частота аллергических реакций на антибиотики. У пациентов с инфекционным мононуклеозом, цитомегаловирусной инфекцией, ВИЧ-инфекцией, а также у детей с онкогематологическими заболеваниями (острые лейкозы, лимфомы), получающих цитостатическую терапию, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например при применении ампициллина (50–80%), ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развивается бронхоспазм как проявление лекарственной аллергии на АБП [30].

Существуют противоречивые мнения о роли атопических заболеваний (пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) как фактора риска развития аллергических реакций на антибиотики. Некоторые эксперты считают, что неоправданно ограничивать использование АБП только лишь на основании наличия у пациента атопии. В большинстве публикаций, озвучивающих данное утверждение, цитировалось исследование E. Haddi и соавт. (1990), в котором сравнивалась частота обнаружения специфических IgE к аэро-аллергенам у пациентов с анамнестическими данными системных аллергических реакций на ЛС. Основным вывод данной сомнительной по методологии работы был в том, что атопия не является фактором риска развития системных аллергических реакций на ЛС [31]. В настоящее время это утверждение кардинально пересмотрено: в «Практическом руководстве по лекарственной аллергии», изданном в 2010 г. Американской академией аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), Американским колледжем аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology) и Объединенным комитетом по аллергии, астме и иммунологии (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology), указано, что атопия

является фактором риска развития лекарственной гиперчувствительности на ЛС в целом и АБП в частности [30]. Так, в опубликованном в 2010 г. исследовании было продемонстрировано, что атопия — значимый фактор риска развития гиперчувствительности на β-лактамы [32]. Отношение шансов возникновения аллергических реакций на пенициллины у пациентов с аллергическим ринитом составляет 3,86, с ночным кашлем — 3,12, а у лиц с пищевой аллергией — 9,9 (!), то есть в последнем случае мы сталкиваемся практически с 10-кратным повышением риска развития гиперчувствительности на β-лактамы у пациентов с пищевой аллергией, а ведь именно пищевая аллергия наиболее распространена в детском возрасте [32]. Кроме этого, необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с атопией (бронхиальная астма и др.) могут протекать более тяжело.

Некоторые ЛС могут изменять выраженность лекарственной аллергии. Например, β-блокаторы повышают вероятность возникновения и выраженность анафилактических реакций, а также снижают эффективность адреналина при их купировании. Сопутствующая терапия глюкокортикоидами может уменьшать выраженность аллергических реакций. В то же время нужно помнить, что мнение о профилактическом действии антигистаминных препаратов в плане предотвращения развития истинных (не псевдоаллергических!) аллергических реакций и на антибиотики, и на другие ЛС глубоко ошибочно [30, 33, 34].

Факторами риска со стороны пациента являются возраст, пол, специфический генетический полиморфизм, конституциональные особенности, наличие предшествующих аллергических реакций, а также врожденная предрасположенность к реакциям на несколько различных ЛС (multiple drug allergy syndrome, синдром множественной лекарственной аллергии) [30]. Дети родителей с аллергией на АБП имеют в 15 раз более высокий риск развития аллергии на антибиотики. Лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей самого младшего возраста и пожилых. У женщин приблизительно на 30% отмечается более высокая частота развития аллергических реакций на антибиотики, чем у мужчин [35]. Наличие в анамнезе аллергии к любому лекарственному препарату является фактором риска развития аллергических реакций и на пенициллин. В то же время у пациентов с непереносимостью пенициллина риск развития реакций на АБП в 10 раз выше, чем в популяции. В табл. 4 приведены основные факты и мифы, касающиеся аллергии на β-лактамы [36].

Клинические проявления аллергии на АБП

Клинические проявления аллергии на АБП широко варьируются по типу, тяжести реакций и поражаемому

Таблица 4. Факты и мифы об аллергии на β-лактамы

Атопические болезни (атопический дерматит, экзема, пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, аллергический риноконъюнктивит и др.) являются фактором риска развития аллергических реакций на антибиотики	Факт
Гиперчувствительность к грибам влияет на развитие аллергических реакций	Миф
Применение небольших доз АБП безопаснее, чем высоких	Миф
Внутривенное введение антибиотиков предполагает больший риск	Факт
Предшествующие аллергические реакции на АМП повышают риск аллергии на β-лактамы	Факт (в 6–10 раз)
Аллергические реакции на пенициллины полностью исключают возможность применения цефалоспоринов	Миф

Таблица 5. Индуцированные антибиотиками аллергические реакции [37]

Группы АБП	Возможные аллергические реакции
Пенициллины	Крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, везикулярная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сывороточноподобный синдром, васкулит, цитопении
Цефалоспорины	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, нарушение функции печени, апластическая анемия, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, аллергический миокардит, узелковый периартериит, сывороточноподобный синдром, реакции фотосенсибилизации
Макролиды	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, легкие кожные реакции

органу. В табл. 5 представлены аллергические реакции на наиболее часто используемые в педиатрической практике группы антибиотиков [37].

Наиболее частыми проявлениями аллергических реакций на АБП являются IgE-опосредованные реакции, а именно: крапивница и отек Квинке, реже возникают другие варианты анафилактических реакций. Как правило, они развиваются от нескольких дней до (обычно) недели после первоначального воздействия препарата (период сенсибилизации); при повторном воздействии аллергена реакции возникают значительно быстрее (от нескольких минут до часов в зависимости от особенностей организма, типа препарата, способа введения и др. факторов). Поскольку клинические проявления данного типа лекарственной гиперчувствительности хорошо известны, в предлагаемом обзоре мы не будем рассматривать их детально, а уделим внимание некоторым другим — частым и редко встречающимся, но определенно значимым с клинической точки зрения — проявлениям лекарственной гиперчувствительности.

Нельзя не остановиться на феномене так называемой ампициллиновой сыпи — распространенной реакции на антибиотики, которая развивается у пациентов на фоне применения аминопенициллинов (ампициллина, амоксициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов) [38–41]. Частота развития ампициллиновой сыпи составляет 5–10%, а при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (т.е. при инфекционном мононуклеозе), может достигать 75–100% (32,9%, по данным 2013 г.) [30, 38–40, 42]. Характерна макулопапулезная сыпь (впервые описана в 60-х гг. прошлого века), которая не является истинно аллергической по механизму развития, не рассматривается как фактор риска возникновения жизнеугрожающих реакций на пенициллин, манифестирует на 4–5-й день терапии аминопеницилинами, не сопровождается зудом, проходит самостоятельно в течение 3–6 дней и, как правило, не является противопоказанием к применению аминопенициллинов в последующем. Тем не менее в ряде руководств отмечается, что в связи с недостаточной четкими анамнестическими сведениями о развитии такого рода реакции на АБП некоторым пациентам может потребоваться постановка кожных тестов для исключения истинной IgE-опосредованной гиперчувствительности на пенициллин, а в случае положительных результатов тестирования необходимо будет решать вопрос о назначении альтернативных антибактериальных препаратов [30, 43, 44]. Следует отметить, что возраст, пол, атопический анамнез не являются факторами риска развития ампициллиновой сыпи.

При использовании некоторых АБП могут поражаться внутренние органы. Случаи развития гемолиза и цитопений, наиболее вероятно вызванных специфическими к определенному препарату антителами, зарегистрированы при применении пенициллина в высоких дозах и цефалоспоринов [45].

Крайне интересным вариантом аллергической реакции на АБП является **лекарственная лихорадка**. Ее возникновение наиболее часто связывают с применением пенициллинов, цефалоспоринов и сульфаниламидов (особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией). Возникает лекарственная лихорадка в среднем на 6–8-е сут от начала лечения. Заподозрить лекарственную лихорадку у пациента можно при наличии сопутствующей сыпи и/или эозинофилии (у 90% пациентов), а также несоответствия состояния пациента уровню лихорадки. Как правило, повышение температуры пациенты переносят хорошо и не предъявляют жалоб на озноб или боли в мышцах, при этом температура повышается до 39–40,5°C, но может быть и < 39°C. Наиболее надежным постоянным признаком лекарственной лихорадки является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений уровню подъема температуры). Учащение пульса при повышении температуры позволяет предположить наличие инфекционного процесса. Таким образом, можно выделить 3 основных критерия диагностики (лихорадка, эозинофилия, брадикардия) и один дополнительный — нормализация температуры тела через 48–72 ч после отмены АМП [23].

Причиной **острого лекарственно-индуцированного интерстициального нефрита** могут быть β-лактамы, сульфаниламиды, тетрациклины. Манифестирует чаще всего без явных клинических симптомов, в редких случаях может сочетаться с экзантемой. Болевой синдром в нижней части спины и общая слабость — единственные симптомы вплоть до развития почечной недостаточности [46].

Лихорадка, артралгия, макулярная и уртикарная сыпь, лимфаденопатия и в ряде случаев отек являются классическими клиническими проявлениями **сывороточной болезни**. Раньше типичную сывороточную болезнь, которая начиналась через 1–3 нед после введения, вызывало широкое применение гетерологичных сывороток. В настоящее время безбелковые препараты, в первую очередь пенициллины и цефалоспорины, являются наиболее частой причиной сывороточноподобного синдрома с латентным периодом 6–8 ч. Лекарственно-индуцированный сывороточноподобный синдром обычно купируется самостоятельно, а общая продолжительность симптомов не превышает 1–2 нед [47, 48].

Наиболее тяжелыми и серьезными с точки зрения прогноза для жизни и здоровья пациента реакциями гиперчувствительности на антибиотики являются тяжелые кожные аллергические реакции (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла) и лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (или лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами).

Лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности нельзя отнести к весьма распространенным проявлениям лекарственной аллергии, однако тяжесть клинических проявлений и потенциально серьезные последствия обуславливают необходимость описания данного синдрома [49, 50]. Так, летальность при развитии лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности составляет около 10% и в основном связана с развитием печеночной недостаточности. Термин «лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности» (Drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS) является синонимом терминов «лекарственно-обусловленная эозинофилия» с тяжелыми системными симптомами (Drug reaction and eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) или «синдром лекарственной гиперчувствительности» (Drug hypersensitivity syndrome) [49]. Типичные признаки и симптомы включают пятнистую (макулярную) экзантему, лихорадку, слабость, отек в области лимфатических узлов, а также вовлечение различных органов и систем (гепатит — 50%, нефрит — 10%; менее часто встречаются пневмонит, колит и панкреатит) [49–51].

Нередко DRESS индуцируется применением тетрациклинов, а клинически чаще проявляется лимфаденопатией. Более 70% пациентов с DRESS отмечают выраженную эозинофилию. Важно отметить, что признаки DRESS могут начаться до 12 нед от начала лечения, особенно после повышения дозы препарата. Признаки и симптомы гиперчувствительности могут персистировать и рецидивировать на протяжении многих недель уже после прекращения применения причинно-значимого препарата. Типичным является рецидив симптомов, чаще всего на 3-й нед. Это, как правило, связано с реактивацией вирусов герпеса, особенно вируса герпеса 6-го типа, вируса Эпштейна–Барр или цитомегаловируса [52].

Диагностические критерии для установления диагноза DRESS включают следующие клинические и параклинические признаки [53]:

- 1) макулопапулезная сыпь, возникающая спустя > 3 нед от начала лечения;
- 2) сохранение клинических симптомов после прекращения применения причинно-значимого препарата;
- 3) лихорадка (> 38°C);
- 4) нарушение функции печени (АЛТ > 100 ЕД/л) или вовлечение других органов и систем;
- 5) нарушения со стороны периферической крови, которые могут включать, по меньшей мере, 1 признак:
 - лейкоцитоз (> 11×10^9 клеток/л);
 - атипичный лимфоцитоз (> 5%);
 - эозинофилия (> $1,5 \times 10^9$ клеток/л);
- 6) лимфаденопатия;
- 7) реактивация вируса герпеса 6-го типа, определяемая на 2–3-й нед от начала симптомов.

Наличие всех 7 критериев подтверждает диагноз типичного лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности; наличие 5 признаков рассценивается как критерий для установления атипичного течения лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности.

Наиболее опасными НЛР являются тяжелые кожные синдромы — многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) [30, 54–57]. Установлено, что по способности вызывать указанные реакции ко-тримоксазол превосходит все применяемые в настоящее время АБП.

Эти синдромы могут протекать как самостоятельно, так и путем перехода из легкой формы в тяжелую. Многоформная экссудативная эритема характеризуется развитием полиморфных эритематозных высыпаний, нередко спустя 10–14 дней (иногда до 3 нед) от начала применения антибиотика. Сыпь, обычно симметричная, локализуется на дистальных участках конечностей, реже имеет распространенный характер, представлена множественными округлыми папулами (реже пузырьками), которые образуют кольцевидные высыпания различного цвета. Тяжесть состояния и исход зависят от поражения внутренних органов. Летальность при многоформной экссудативной эритеме составляет менее 1% [55–57].

Для синдрома Стивенса–Джонсона характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек (90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей). При синдроме Стивенса–Джонсона отторжение эпидермиса отмечается не более чем на 10% поверхности тела. Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 1–3 сут предшествуют поражению кожи и слизистых оболочек. Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность достигает 30% [54–57].

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) — тяжелая токсико-аллергическая реакция, протекающая с лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов [58]. При синдроме Лайелла отмечается наиболее высокая летальность (от 40 до 80%, по данным различных авторов) [54–57].

Одним из ключевых моментов в лечении тяжелых форм лекарственной аллергии является максимальная быстрая отмена антибиотика, ответственного за их развитие. Дальнейшая тактика ведения пациентов с тяжелыми аллергическими синдромами отличается [58]. Так, при синдроме Стивенса–Джонсона рекомендуется максимально раннее назначение системных глюкокортикоидов в дозе 1–2 мг/кг в сут в течение первых 72 ч заболевания, в то время как при синдроме Лайелла системные глюкокортикоиды не рекомендуются: в целой серии случаев было показано, что риск превышает пользу (повышение частоты инфекционных осложнений и, как результат, увеличение летальности). При токсическом эпидермальном некролизе имеются данные о целесообразности назначения внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах (0,8–3 г/сут), который снижает общую летальность до 20% [58]. В «Практическом руководстве по лекарственной аллергии» (США, 2010) отмечено, что целесообразность назначения глюкокортикоидов при многоформной экссудативной эритеме и синдроме Стивенса–Джонсона, а также внутривенного иммуноглобулина при токсическом эпидермальном некролизе является дискуссионным, хотя и не отрицается возможность их использования [30]. В то же время однозначно не рекомендуется назначение системных глюкокортикоидов при синдроме Лайелла [30]. При лекарственно-обусловленной эозинофилии с системными симптомами

рекомендуется максимально раннее назначение системных глюкокортикоидов в дозе 0,5–1 мг/кг в сут на протяжении 6–8 нед с постепенной отменой [58].

Особенности аллергических реакций на группы АБП и отдельные препараты

Анафилактические реакции, включая тяжелые случаи анафилаксии, теоретически могут возникнуть на любой АБП, однако наиболее часто аллергические реакции 1-го типа отмечаются при применении **пенициллина**. Пенициллины и цефалоспорины содержат четырехчленное лактамное кольцо, которое является общей антигенной детерминантой, обуславливающей перекрестную аллергию внутри этих групп АБП. Бензилпенициллин является одной из наиболее частых причин анафилаксии и других аллергических реакций немедленного типа. Большинство пациентов с аллергией на пенициллин реагируют также и на полусинтетические пенициллины. Особенностью реакций на аминопенициллины является высокая частота развития (5–9%) макулопапулезных (кореподобных) высыпаний [59].

Аллергия на **цефалоспорины** наиболее часто проявляется в виде эозинофилии (3–8%), макулопапулезных высыпаний (1–3%), лекарственной лихорадки (2%) и положительной реакции Кумбса (1–2%). Реже возникают крапивница, сывороточноподобные реакции и анафилаксия (0,0001–0,1%). В порядке снижения риска аллергических реакций препараты располагаются следующим образом: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим [60]. Вероятность развития перекрестных реакций на цефалоспорины у пациентов с аллергией на пенициллин наиболее высока (10–15%) для цефалоспоринов I поколения и минимальна (1–2%) для препаратов III–IV поколения. Тяжелые аллергические реакции встречаются редко. Гематологические реакции на цефалоспорины отмечаются относительно редко, описаны случаи эозинофилии, нейтропении, тромбоцитопении, гемолитической анемии [61].

Сульфаниламиды в целом и **ко-тримоксазол** в частности можно отнести к своеобразным «лидерам» среди антимикробных препаратов по частоте и многообразию вызываемых НЛР, нередко опасных для жизни (тяжелые кожные синдромы, анафилаксия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.). Ко-тримоксазол является одной из самых частых причин развития аллергических реакций со стороны кожи (фиксированная эритема, крапивница, отек Квинке, узловатая эритема, аллергический васкулит) — у 3,5% пациентов [62]. Наиболее опасными НЛР, обусловленными приемом ко-тримоксазола, являются тяжелые кожные синдромы: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Установлено, что по способности вызывать указанные реакции ко-тримоксазол превосходит все применяемые в настоящее время АБП. Относительный риск развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза при назначении ко-тримоксазола в 12 раз выше, чем при использовании цефалоспоринов, и в 16 раз выше, чем при лечении фторхинолонами [63]. Применение ко-тримоксазола является наиболее частой причиной фиксированных лекарственных высыпаний с самыми разнообразными клиническими проявлениями (кольцевидные гиперпигментированные пятна, эритема, крапивница) [64]. Несколько реже как проявление гиперчувствительности к ко-тримоксазолу

развиваются лекарственная лихорадка, интерстициальный нефрит, асептический менингит. По данным длительных исследований, проведенных в Нидерландах, ко-тримоксазол выходит на первое место среди АБП по частоте развития анафилактических реакций [65]. На фоне приема ко-тримоксазола у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нередко развивается гемолитическая анемия. Описаны случаи апластической анемии, агранулоцитоза, лейкопении. Регистрация всех случаев лекарственно-индуцированной тромбоцитопении в Дании за 1968–1991 гг. позволила установить, что среди АБП наиболее часто это состояние вызывает ко-тримоксазол [66, 67].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, **макролиды** являются одними из самых безопасных АБП [68]. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем [69]. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

Хлорамфеникол (левомицетин) может вызывать аллергические реакции 2 типов: анафилактические (внезапное падение артериального давления, тахикардия, кожные аллергические реакции, крапивница, бронхоспазм, отек Квинке и др.), которые могут возникать и при местном применении препарата (например, глазных капель или мазей с хлорамфениколом), и реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, контактный дерматит при применении лекарственных форм препарата для местного применения), однако данные НЛР возникают редко (ГНТ) и очень редко (ГЗТ) [70–74]. В литературе описаны случаи возникновения аллергической реакции Яриша–Герксгеймера при лечении хлорамфениколом пациентов с брюшным тифом, которая возникала в первые сутки после начала лечения и проявлялась лихорадкой, падением артериального давления, отеком, тахикардией, тошнотой, миокардитом и сыпью [75]. Применение хлорамфеникола может приводить к развитию серьезных и потенциально фатальных НЛР, включая случаи серьезных гематотоксических реакций (апластическая анемия, угнетение костно-мозгового кроветворения), однако данные НЛР не являются истинно аллергическими.

Диагностика и основные аспекты тактики ведения пациентов с аллергией на антибиотики

Тип и клинические проявления развивающегося иммунологического ответа зависят от применяемого ЛС, природы заболевания, по поводу которого назначается лечение, иммунного статуса пациента и ряда других факторов. В связи с этим определение механизма развития НЛР, а главное — дальнейшей тактики ведения пациента является во многих случаях весьма затруднительным. Именно клиничко-anamnestические данные служат основными критериями выявления вероятной истинной аллергии на антибиотики. Ключевыми моментами в каждом отдельном случае может быть характер симптомов, время возникновения реакции после назначения антибиотиков, длительность симптоматики, а также сопутствующий прием других ЛС (в том числе и безрецептурных) и биологически активных добавок. В различных исследованиях было показано, что только небольшая доля пациентов, утверждающих о наличии у них аллергических реакций на антибиотики, страдали

в действительности от истинной гиперчувствительности. Но даже у пациентов с отчетливыми анамнестическими данными о наличии IgE-опосредованных реакций в анамнезе не у каждого результаты тестирования подтвердят персистирующее присутствие специфического IgE, что реально будет препятствовать дальнейшему применению данного конкретного препарата.

В большинстве случаев антибиотики назначаются для лечения предполагаемого или подтвержденного инфекционного заболевания. Однако, четко установлено, что инфекция сама по себе является потенциальным триггерным фактором для развития крапивницы и отека Квинке. Причиной почти 40% всех эпизодов крапивницы, возникшей у взрослых пациентов, может быть сама инфекция [76, 77]. Активация системы комплемента во время инфекционного заболевания также будет стимулировать дегрануляцию тучных клеток [78]. В большинстве случаев именно антибиотики «обвиняют» в возникновении сыпи или отека, однако вышеизложенное, несомненно, объясняет тот факт, почему у значительной доли пациентов с очевидными аллергическими реакциями на антибиотики последние не подтверждаются наличием специфических IgE или результатами кожного тестирования. Четкое разграничение между обусловленной инфекцией и истинной лекарственной гиперчувствительностью немедленно-го типа (IgE-опосредованный вариант) крайне сложно на основании только клинической картины, и временной аспект не всегда может помочь в выявлении реальной причины крапивницы или отека Квинке. Кроме этого, в ряде случаев одновременно или последовательно назначается несколько ЛС, поэтому определить, какой именно препарат вызвал аллергическую реакцию, бывает крайне непросто.

Перечень предлагаемых лабораторных тестов и принципы ведения больных с различными типами аллергических реакций представлены в табл. 6 [10, 30, 79]. К сожалению, многие лабораторные тесты для выявления

различных видов аллергических реакций недоступны в большинстве лечебных учреждений нашей страны.

Определение специфических IgE-антител в сыворотке крови характеризуется высокой специфичностью (97–100%), но низкой чувствительностью (29–68%), в связи с чем отмечается высокая прогностическая ценность положительного ответа, низкая — отрицательного (т.е. даже при отсутствии антител к АБП полностью нельзя исключить аллергию) [30, 58]. Специфические IgE-антитела в сыворотке определяются только к пенициллину и его дериватам и цефалоспорином. Данный диагностический метод не пригоден для использования у пациентов, у которых аллергические реакции на β-лактамы были давно, в связи с возможностью самоэлиминации антител. Кроме этого, результаты определения специфических IgE нередко не совпадают с результатами кожного тестирования [30, 58].

Кожные аллергологические пробы (кожные тесты) применяются для диагностики IgE-опосредованных реакций на пенициллин, реже — на аминопенициллины и цефалоспорины [30, 80, 81]. Кожные тесты — наиболее надежный метод диагностики аллергических реакций 1-го типа на β-лактамы (прогностическая ценность отрицательного ответа 100%, положительного — 40–100%), однако они абсолютно бесполезны, если речь идет о не-IgE-опосредованных аллергических реакциях (например, сывороточноподобном синдроме, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке) [6]. В Европе с 2007 г. используется диагностикум Diater (Diater Laboratories, Мадрид, Испания), в США с 2009 г. — PrePen (Allerquest LLC, США). Диагностикум PrePen содержит бензилпенициллоил полилизин (главная детерминанта + полилизин), Diater — главную детерминанту + смесь малых детерминант (пениллоат, пенициллоат, пенициллин, пениканил), поскольку использование кожных тестов без главной детерминанты не рекомендуется. Следует отметить, что серьезные реакции на тестирование крайне редки [80].

Таблица 6. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью [10, 30]

Тип реакции	Лабораторные обследования	Лечебная тактика
Тип I (IgE-опосредованные)	Кожные аллергологические пробы Определение специфических IgE в сыворотке крови (РАСТ*, ИФА, ImmunoCAP) Триптаза сыворотки**	Немедленная отмена причинно-значимого препарата Терапия неотложных состояний (рассмотреть необходимость назначения адреналина, системных глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов, бронходилататоров) Госпитализация в случае тяжелого течения аллергической реакции
Тип II Цитотоксические (цитолитические)	Прямая и непрямая проба Кумбса	Немедленная отмена причинно-значимого препарата Рассмотреть необходимость назначения системных глюкокортикоидов Гемотрансфузии в случае тяжелого течения
Тип III (иммунокомплексные)	СОЭ С-реактивный белок Определение иммунных комплексов, антинуклеарных антител, антигистоновых антител Биопсия ткани для проведения иммунофлюоресцентных исследований	Немедленная отмена причинно-значимого препарата Рассмотреть необходимость назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, системных глюкокортикоидов Плазмозферез в случае тяжелого течения
Тип IV (отсроченные, клеточно-опосредованные)	Аппликационный кожный тест Тесты оценки пролиферации лимфоцитов***	Немедленная отмена причинно-значимого препарата Рассмотреть необходимость назначения топических или системных глюкокортикоидов (в случае тяжелого течения)

Примечание. * — радиоаллергосорбентный тест (РАСТ; полуколичественный метод определения IgE-антител в сыворотке крови);

** — триптаза, или сериновая протеаза, высвобождаемая из тучных клеток, является единственным доступным в настоящее время анализом крови для диагностики острых аллергических реакций; *** — только в исследовательских целях. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ИФА — иммуноферментный анализ.

Рис. 2. Алгоритмы применения пенициллинов у пациентов с сообщаемой аллергией на пенициллин [81]



К сожалению, в России до настоящего момента не зарегистрированы аллергены для кожного тестирования для диагностики аллергических реакций на пенициллин. Учитывая высокую стоимость данного вида обследования, остается только надеяться на возможность проведения такого тестирования у российских пациентов в ближайшем будущем. В связи с этим в данной публикации мы не будем подробно описывать методику проведения кожных тестов для выявления аллергии на антибиотики, а также последующей процедуры десенсибилизации, в случае если АБП, на который у ребенка аллергия, является единственным терапевтическим вариантом. Однако, нельзя не упомянуть о **недопустимости** использования нативного препарата бензилпенициллина для проведения кожных тестов, что иногда практикуется в ряде российских лечебных учреждений.

Кожные пробы на нативные цефалоспорины не стандартизированы, однако положительные результаты кожного тестирования с использованием нераздражающих концентраций цефалоспоринов (10-кратное разведе-

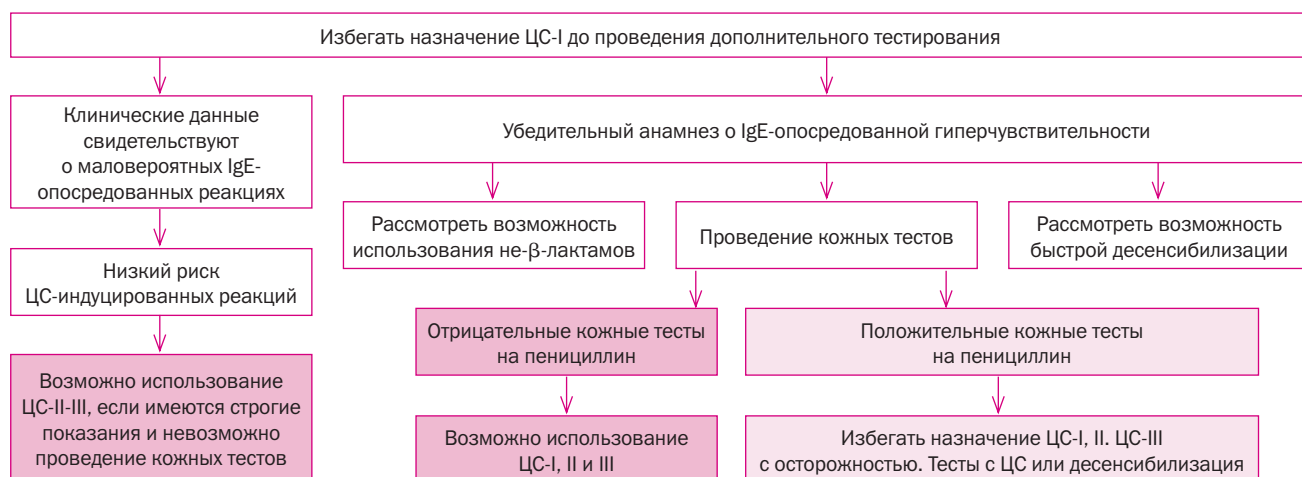
ние от полной дозы или 10 мг/мл для большинства цефалоспоринов) свидетельствуют о наличии специфических IgE-антител. Отрицательные результаты тестирования не исключают наличия аллергии. Пациентам с наличием в анамнезе аллергических реакций на пенициллин перед назначением цефалоспоринов рекомендуется проведение кожных тестов на пенициллин [30].

Отрицательные результаты кожного тестирования с использованием главной и минорных детерминант пенициллина у пациентов с анамнезом IgE-опосредованных реакций на пенициллин (независимо от степени их тяжести) являются основанием для безопасного назначения цефалоспоринов. Положительные результаты кожного тестирования на пенициллин свидетельствуют о необходимости назначения альтернативных АМП (не-β-лактамов) или цефалоспоринов с провокационной пробой. При отсутствии возможности проведения кожного тестирования следует ориентироваться на данные анамнеза и взвешенно оценивать необходимость лечения конкретным АМП (например, β-лактамом) [30].

Весьма логичны и полезны с практической точки зрения предложенные в 2011 г. алгоритмы применения пенициллинов (рис. 2) и цефалоспоринов (рис. 3) у пациентов с сообщаемой аллергией на пенициллин. Однако, поскольку в России не зарегистрированы кожные тесты на пенициллин, а клинико-анамнестические данные о непереносимости пациентами β-лактамов во многих случаях неопределенные или вообще отсутствуют, единственным приемлемым вариантом из предлагаемых алгоритмов является рассмотрение использования альтернативных антибиотиков (например, если речь идет об инфекциях дыхательных путей, в амбулаторной педиатрической практике оптимальным будет выбор современных макролидов с улучшенными фармакокинетическими параметрами, т.е. азитромицина).

Если замена антибиотика, являющегося возможной причиной аллергической реакции, невозможна, необходимо проведение провокационной пробы [30, 80, 82]. Противопоказаниями к проведению провокационной пробы является перенесенный ранее синдром Стивенса–Джонсона или Лайелла. Родителей пациента и самого пациента необходимо проинформировать о возможном риске и получить согласие на проведение провокационной пробы. Процедура выполняется специалистом, имеющим опыт проведения таких проб и подготовлен-

Рис. 3. Алгоритмы применения цефалоспоринов у пациентов с сообщаемой аллергией на пенициллин [81]



ным для оказания помощи пациентам с анафилактическими реакциями. Пробы должны проводиться в лечебных учреждениях, где имеется отделение реанимации и интенсивной терапии или кабинет, оборудованный для оказания неотложной помощи в случае возникновения анафилактической реакции. Провокационные пробы начинают с дозы равной 1/100 разовой терапевтической. Если нет проявлений аллергии, повторно назначают антибиотик с интервалом 15 мин при парентеральном введении или 60 мин при приеме внутрь в дозе 1/10 разовой. При отрицательном результате при следующем назначении повышают дозу в 10 раз, то есть достигают терапевтической. Если у пациента в течение последнего года имели место тяжелые анафилактические реакции, процедуру постановки провокационных проб необходимо начинать с 1/1000 разовой терапевтической дозы [30, 82].

Несмотря на весьма детальное описание зарубежными авторами методики проведения провокационной пробы, к сожалению, рутинно использовать ее в клинической практике в России не представляется возможным, поскольку российских документов, обладающих юридической силой (т.е. способных защитить врача в случае необходимости), нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibia E. O., Schwartz R. H., Wiedermann B. L. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000; 136 (7): 849–54.
2. Menniti-Ippolito G., Raschetti R., Da Cas R. et al. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet.* 2000; 355: 1613–4.
3. Bourgeois F. T., Mandl K. D., Valim C. et al. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics.* 2009; 124 (4): e744–50.
4. Bigby M., Jick S., Jick H. et al. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986; 256: 3358–63.
5. Joint Task Force on Practice Parameters. Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83.
6. Langley J., Halperin S. Allergy to antibiotics in children: Perception versus reality. *Paediatr Child Health.* 2002; 7 (4): 233–7.
7. Kraemer M., Caprye-Boos H., Berman H. Increased use of medical services and antibiotics by children who claim a prior penicillin sensitivity. *West J Med.* 1987; 146: 697–700.
8. Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ.* 2004; 329: 15–9.
9. Solensky R., Earl H. S., Gruchalla R. S. Clinical approach to penicillin allergic patients: A survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 329–33.
10. Riedl M. A., Casillas A. M. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician.* 2003; 68 (9): 1781–90.
11. Karch F. E., Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA.* 1975; 234: 1236–41.
12. Johansson S. G., Bieber T., Dahl R. 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: 832–6.
13. Janeway C., Travers C., Walport M. et al. Immunology: The Immune System in Health and Disease. 5th ed. New York: Garland. 2001.
14. Sanz E., Boada J. Adverse drug reactions in paediatric outpatients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1987; 7: 169–72.
15. Woods C. G., Rylance M. E., Cullen R. E. et al. Adverse reactions to drugs in children. *BMJ.* 1987; 294: 869–70.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обязательным и для педиатра и для врача любой другой специальности является проведение адекватной оценки клинических проявлений аллергических реакций и их связи с конкретным АБП, последующей правильной регистрации в амбулаторной карте или истории болезни и должное информирование родителей пациента или самого пациента об имеющейся у него гиперчувствительности.
2. Необходима регистрация в РФ аллергенов для проведения кожных проб хотя бы на пенициллин.
3. Весьма востребованы детальные клинические рекомендации по диагностике и последующему ведению пациентов с аллергическими реакциями на антибиотики.
4. При отсутствии возможности проведения кожных и провокационных проб и необходимости назначения АБП следует отдавать предпочтение препаратам с наименьшим аллергогенным потенциалом (например, макролидам).

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»
Россия, Москва, 119049, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1,
тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-23-35/36

16. Cohen A. L., Budnitz D. S., Weidenbach K. N. et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008; 152 (3): 416–21.
17. Prober C. Cephalosporins: An update. *Pediatr Rev.* 1998; 19: 118–27.
18. Borish L. Immune mechanisms of drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1998; 18: 717–29.
19. Langley J., Halperin S., Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: Evaluation of a pediatric program. 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. San Francisco, California. October 25–28, 2001.
20. Pichichero M. E., Pichichero D. M. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr.* 1998; 132: 137–43.
21. Mendelson L. M., Ressler C., Rosen J. P. et al. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: Study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 76–81.
22. Huang S. W., Borum P. R. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. *Clin Pediatr (Phila).* 1998; 37: 601–7.
23. Granowitz E. V., Brown R. B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clin.* 2008; 24: 421–42.
24. Kerr J. R. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract.* 1994; 48: 5–7.
25. Ahlstedt S. Penicillin allergy: can the incidence be reduced? *Allergy.* 1984; 39: 151–64.
26. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet.* 1991; 337 (8753): 1308–10.
27. Lee C. E., Zembower T. R., Fotis M. A. et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (18): 2819–22.
28. Ponvert C., Perrin Y., Bados-Albiero A. et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 411–8.
29. Shehab N., Patel P. R., Srinivasan A. et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 735–43.
30. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (4): 259–73.

31. Haddi E., Charpin D., Tafforeau M. et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990; 45 (3): 236–9.
32. Choi I.S., Han E.R., Lim S.W. Beta-lactam antibiotic sensitization and its relationship to allergic diseases in tertiary hospital nurses. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010; 2 (2): 114–22.
33. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. Allergic Diseases: Diagnosis and Management. *Lippincott Williams & Wilkins*; 5th edition, 1997. 634 p.
34. Babe K.S., Serafin W.E. Histamine bradykinin, and their antagonists. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill. 1996. P. 581–600.
35. Macy E., Poon K.-Y.T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009; 122 (8): 778 (e1–7).
36. Rosario N.A., Grumach A.S. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82 (5 Suppl.): S181–8.
37. Gruchalla R.S., Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med*. 2006; 354 (6): 601–9.
38. Shapiro S., Siskind V., Slone D. et al. Drug rash with ampicillin and other penicillins. *Lancet*. 1969; 2: 969–72.
39. Kearns D.L., Shira J.E., Go S. et al. Ampicillin rash in children. *Am J Dis Child*. 1973; 125: 187–290.
40. Patel B.M. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics*. 1967; 40: 910–1.
41. Romano A., Di Fonso M., Papa G. et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*. 1995; 50: 113–8.
42. Chovel-Sella A., Ben Tov A., Lahav E. et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013; 131 (5): e1424–7.
43. Stember R.H. Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2005; 26 (1): 59–64.
44. Solensky R., Earl H.S., Gruchalla R.S. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85 (3): 195–9.
45. Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Park B.K. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Saf*. 1994; 11: 114–44.
46. Spanou Z., Keller M., Britschgi M. et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (10): 2919–27.
47. Biuk D., Jukic T., Vukojevic N. et al. Serum sickness and uveitis. *Coll Antropol*. 2005; 29 (Suppl. 1): 127–8.
48. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin North Am*. 2010; 94 (4): 665–79.
49. Criado P.R., Criado R.F., Avancini J. de M. et al. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012; 87 (3): 435–49.
50. Cacoub P., Musette P., Descamps V. et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124 (7): 588–97.
51. Peyrie're H., Dereure O., Breton H. et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2006; 155 (2): 422–8.
52. Neuman M.G., McKinney K.K., Nanau R.M. et al. Drug-induced severe adverse reaction enhanced by human herpes virus-6 reactivation. *Transl Res*. 2013; 161 (5): 430–40.
53. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesvirus and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006; 55 (1): 1–8.
54. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331 (19): 1272–85.
55. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S. et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129: 92–6.
56. French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006; 55: 9–16.
57. Borchers A.T., Lee J.L., Naguwa S.M. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 598–605.
58. Thong B.Y. Update on the management of antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010; 2 (2): 77–86.
59. Neu H.C., Wilson A.P.R., Gruneberg R.N. Amoxycillin/Clavulanic Acid: a Review of its Efficacy in over 38,500 Patients from 1979 to 1992. *J Chemother*. 1993; 5: 67–93.
60. Thompson J.W., Jacobs R.F. Adverse effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Saf*. 1993; 9: 132–42.
61. Norrby S.R. Side Effects of Cephalosporins. *Drugs*. 1995; 34 (Suppl. 2): 105–20.
62. Naldi L., Conforti A., Venegoni M. et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48: 839–46.
63. Mockenhaupt M., Schopf E. Progress in Allergy and Clinical Immunology, vol. 4, Cancun (Mexico): proceedings of the XVIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Cancun, Mexico. 1997. P. 352–60.
64. Mahboob A., Haroon T.S. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 833–8.
65. van der Klauw M.M., Wilson J.H., Stricker B.H. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974–1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 1355–63.
66. Pedersen-Bjergaard U., Andersen M., Hansen P.B. Thrombocytopenia induced by noncytotoxic drugs in Denmark 1968–91. *J Intern Med*. 1996; 239: 509–15.
67. Henry D.C., Nenad R.C., Iravani A. et al. Comparison of sparfloxacin and ciprofloxacin in the treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection in women. Sparfloxacin Multicenter Uncomplicated Urinary Tract Infection Study Group. *Clin Ther*. 1999; 21: 966–81.
68. Araujo L., Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des*. 2008; 14 (27): 2840–62.
69. Demoly P., Benahmed S., Valembois M. et al. Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature. *Presse Med*. 2000; 29 (6): 321–6.
70. Van Joost T., Dikland W., Stolz E., Prens E. Sensitization to chloramphenicol: a persistent problem. *Contact Dermatitis*. 1986; 14: 176–8.
71. Shalit I., Marks M.I. Chloramphenicol in the 1980s. *Drugs*. 1984; 28: 281–91.
72. Palchick B.A., Funk E.A., McEntire J.E., Hamory B.H. Anaphylaxis due to chloramphenicol. *Am J Med Sci*. 1984; 288: 43–5.
73. Liphshitz I., Loewenstein A. Anaphylactic reaction following application of chloramphenicol eye ointment. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75: 64.
74. Schewach-Millet M., Shpiro D. Urticaria and angioedema due to topically applied chloramphenicol ointment. *Arch Dermatol*. 1985; 121: 587.
75. Perkins J.B., Raasch R.H. Hypersensitivity reaction following chloramphenicol administration in a patient with typhoid fever. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21: 343–5.
76. Gregoriou S., Rigopoulos D., Katsambas A. et al. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13: 198–203.
77. Wedi B., Raap U., Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4: 387–96.
78. Marshall J.S. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 787–99.
79. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., J. Hourihane O'B., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulos N.G., Rethy L.A., Roberts G., Rudzaviciene O., Wahn U., Wickman M., Host A. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013; 24 (2): 195–209.
80. Caubet J.C., Eigenmann P.A. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25 (3): 279–85.
81. Kavadas F.D., Kasprzak A., Atkinson A.R. Antibiotic skin testing accompanied by provocative challenges in children is a useful clinical tool. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9 (1): 22.
82. McLean-Tooke A., Aldridge C., Stroud C. et al. Practical management of antibiotic allergy in adults. *J Clin Pathol*. 2011; 64 (3): 192–9.
83. Romano A., Gaeta F., Valluzzi R.L. et al. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics*. 2008; 122 (3): 521–7.