

Как диагностировать непереносимость антибиотиков?

И. П. Кайдашев

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава
ул. Фрунзе, 39, г. Полтава, 36000, тел.: +38 (053) 260-20-51, e-mail: kaidashev@yandex.ua

Аллергические реакции на бета-лактамы антибиотики (бета-лактамы; БЛ) являются наиболее частой причиной побочных медикаментозных реакций, опосредованных специфическими иммунологическими механизмами. Аллергические реакции могут быть вызваны всеми существующими на сегодняшний день БЛ, начиная с бензилпенициллина (БП) и заканчивая такими современными препаратами, как азтреонам, или близким ингибитором бета-лактамазы — клавулановой кислотой. Значительное число химических структур БЛ приводит к образованию широкого спектра конъюгатов гаптен—носитель, которые и распознаются иммунной системой.

В настоящее время спектр применяемых БЛ изменился, и БП больше не является наиболее распространенным представителем этой группы, его место заняли другие препараты. В Испании, Франции и США наиболее назначаемым антибиотиком является ампициллин, возрастает применение цефалоспоринов, и эти препараты становятся главной причиной возникновения аллергии. С конца 1970-х годов меняется кожная реактивность на БЛ, что указывает на важность структуры боковых цепей как уникальных детерминант.

Реакции гиперчувствительности к БЛ могут быть немедленного, ускоренного и замедленного типов. Реакции гиперчувствительности немедленного типа наблюдаются в течение 1 ч после приема БЛ и опосредуются специфическими IgE. Симптомы возникают вследствие быстрого выброса гистамина и других вазоактивных медиаторов воспаления, вызванных взаимодействием гаптен—антитело. Накапливается информация о роли боковых цепей в структуре БЛ как аллергенных детерминант.

Как известно, БЛ должны соединиться с молекулой-носителем, для того чтобы вызвать сенсибилизацию организма. Конъюгация БП через карбонильную группу индуцирует образование бензилпенициллоильной детерминанты. Кроме того, существуют безилпеницилловая, бензилпенициллоновая, бензилпенициллоидовая, бензилпенициллоидовая, бензилпенициллоидовая и бензилпенициллоидовая детерминанты, клиническое значение которых окончательно не изучено.

Типичной картиной аллергической реакции немедленного типа на БЛ является крапивница с ангиотеком и без такового и анафилаксия. Крапивница

может быть первой стадией развития анафилактической реакции, к которой затем присоединяются дыхательные, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые нарушения.

С течением времени после развития реакции IgE-опосредованная кожная реактивность может снижаться, и диагностические кожные пробы могут становиться отрицательными. Поэтому важно отметить время между развитием аллергической реакции и проведением кожных проб (КП) для правильной их интерпретации специалистом в случае отрицательного результата.

Обязательно необходимо задокументировать пол, возраст, имеющуюся атопию, анамнез медикаментозной гиперчувствительности к другим препаратам, прием других лекарственных препаратов, сопутствующие заболевания, время введения БЛ, которые хорошо переносились пациентом, а также дозу и режим введения препарата перед развитием аллергической реакции, терапию, которая проводилась и привела к улучшению состояния пациента. Особенно нужно отметить возможные предыдущие случаи реакций на БЛ.

Аллергическая реакция немедленного типа на БЛ может оцениваться различными методами: сбор анамнеза, проведение КП, количественное определение IgE, провокационные пробы. Как правило, первые три метода дают основную информацию, и их проведения достаточно для подтверждения диагноза, если анамнез, результаты КП и определение специфического IgE соответствуют друг другу. В случае несоответствия этих данных может потребоваться проведение провокационной пробы.

Проведение КП начинается с кожного прик-теста. Укол осуществляется специальной иглой через раствор потенциального аллергена. Если получен отрицательный результат прик-теста, то выполняется внутрикожная проба путем введения 0,02–0,05 мл раствора гаптена для образования небольшой папулы.

Обычно пробы проводят на внутренней стороне предплечья, но можно и на других участках. Препараты гаптен для проведения КП нужно брать свежеприготовленными непосредственно из флаконов. Термин «гаптен» в данном контексте понимается как химическая структура, которая становится полностью аллергенной только после соединения

в организме, либо *in vitro*, с соответствующей молекулой-носителем.

В настоящее время существуют сложности в получении диагностических препаратов БЛ для проведения КП, так как коммерческие препараты труднодоступны. Это повлекло за собой появление ряда публикаций, в которых демонстрируется возможность проведения десенсибилизации и провокационных проб без предварительных КП. Такую позицию следует признать не всегда приемлемой и ведущей к неоправданному риску. Производство диагностических препаратов пенициллоил полилизина (ППЛ) и смеси минорных детерминант (СМД) снова возобновилось одной из компаний (DIATER), и был проведен ряд клинических исследований, доказавших их эквивалентность ранее выпускавшимся.

У тех, кто перенес тяжелые реакции, и у пациентов с нетяжелыми реакциями, но высоким риском, внутрикожные пробы (и даже прик-тест) должны начинаться с тысячекратных разведений, которые постепенно уменьшаются до появления кожной реакции или до достижения максимальных концентраций. Фиксирование результатов КП должно проводиться через 15–20 мин. Положительным считается результат, если размер папулы составляет > 3 мм в диаметре и появляется покраснение, но при этом не должно отмечаться реакции на контрольный солевой раствор. При внутрикожной пробе размер папулы фиксируется сразу после введения и через 20 мин, увеличение диаметра более чем на 3 мм определяет положительный результат пробы. Отсроченное (позднее) считывание пробы проводится через 24–48 ч или позже в том случае, если неизвестна хронология развития клинической симптоматики или предполагается реакция не немедленного типа. Перед проведением КП должен быть отменен прием некоторых препаратов, влияющих на развитие реакций (например, антигистаминные препараты, β -блокаторы, транквилизаторы и др.).

КП с ППЛ показывают положительный результат у 70 % больных с IgE-опосредованными клиническими реакциями на пенициллин. Таким образом, ППЛ является наиболее подходящей детерминантой. В ряде случаев повышение чувствительности достигается при применении четырех детерминант: ППЛ, СМД, амоксициллина и ампициллина.

Для диагностики гиперчувствительности немедленного типа к БЛ могут применяться различные лабораторные исследования. Одним из основных методов является определение специфического IgE, главным преимуществом которого в сравнении с КП является отсутствие непосредственного риска для пациента. При этом определение IgE может быть менее чувствительным и более дорогостоящим. В основе метода лежит определение комплекса гаптен–носитель–антитело с помощью различных методик (ELISA, RIA, FEIA, RAST). В программной статье EAACI (Torres M.J. et al., 2003) в качестве стандартизованного, повсеместно доступного метода рекомендуется применение Phadia CAP System, позволяющего

определять специфические IgE в концентрации 0,01–100 кЕдА/л с границей $\geq 0,35$ кЕдА/л для положительного результата и уровнями > 0,10 кЕдА/л, определяющими сенсibilизацию.

Чувствительность теста для бензилпенициллоила и амоксициллоила составила 74 %. Для СМД, ППЛ, ампициллина, амоксициллина и цефалоспоринов чувствительность и специфичность составили 37,9 и 86,7 % соответственно.

Современные данные говорят о том, что нельзя говорить о КП и определении специфических IgE как об эквивалентных тестах. Определение специфических IgG к БЛ не имеет существенного диагностического значения, высокие уровни этих антител у бессимптомных пациентов свидетельствуют о предшествующих контактах с препаратами. Для оценки развития реакции гиперчувствительности немедленного типа на БЛ могут применяться определения уровней таких медиаторов воспаления, как гистамин и триптаза.

Наиболее удобным медиатором в диагностике реакций гиперчувствительности немедленного типа является уровень сывороточной/плазменной триптазы. Наиболее чувствительным методом является определение общей триптазы с помощью коммерческих тест-систем. Высокий уровень триптазы наблюдается в течение от 1 до нескольких часов после начала реакции. Уровень свыше 20 нг/мл можно считать диагностическим у пациентов с анафилаксией и больных мастоцитозом.

Для принятия окончательного решения необходимо проведение провокационной пробы с БЛ. В настоящее время обсуждается вопрос о выборе препаратов для проведения провокационных проб. Связано это с тем, что существует большое число детерминант, на которые может развиваться аллергический ответ. В клинической практике первым препаратом для тестирования остается БП, и в случае получения положительных результатов делается вывод о наличии иммунной гиперчувствительности ко всей группе БЛ. Если получен отрицательный ответ, то пациент продолжает тестирование с другими препаратами группы. При получении отрицательных результатов со всеми препаратами делается вывод об отсутствии побочной медикаментозной реакции. Установление при этом положительной реакции к одному из препаратов группы позволяет говорить об избирательной аллергии к причинному препарату. В случае, когда предполагаемый препарат неизвестен, тестирование начинается с аминокпенициллина.

Провокационная проба с БЛ проводится только после КП и, по возможности, определения уровня специфических IgE. В случае, если результаты КП положительны и/или выявлены диагностические уровни специфических IgE, существует клиническое подтверждение виновности препарата, то провокационные пробы не проводятся вследствие их потенциальной опасности.

Существует достоверная прямая связь между дозой препарата, которая вызывает реакцию у пациента,

и типом реакции гиперчувствительности. Большая доза препарата вызывает более позднюю реакцию. В случае развития реакции через длительный промежуток времени клинический ответ реализуется в виде крапивницы.

При проведении диагностических проб выделяют две группы пациентов высокого риска: больные, у которых развиваются угрожающие жизни осложнения, такие как анафилактический шок; больные с серьезными сопутствующими заболеваниями – сердечно-сосудистыми, респираторными, онкологическими – или принимающие препараты (например, β -блокаторы), которые повышают риск развития анафилаксии. В отношении таких пациентов нужно особенно тщательно оценивать соотношение польза/риск.

Проведение диагностических проб у детей не имеет существенных отличий от такового у взрослых. В настоящее время не установлен нижний предел возраста для проведения диагностики немедленных аллергических реакций у детей. Сложности могут возникать у детей младше 6 лет из-за боязни манипуляций. Существуют доказательства развития немедленных кожных реакций на β -лактамы у детей, имеющих отрицательные КП и хорошо переносящих провокационные пробы. Эти наблюдения подтверждают, что причиной таких реакций, например, высыпаний, могут выступать другие факторы, такие как вирусная инфекция (Pichichero M. E., Pichichero D. M., 1998).

В соответствии с рекомендациями ENDA/EAACI, диагностические пробы на БЛ используются в клинической практике повсеместно, для их проведения не требуется одобрения локальных этических комиссий. Тем не менее, пациент должен подписать информированное согласие.

Аллергические реакции на БЛ, возникающие более чем через 1 ч после введения препарата, относятся к реакциям не немедленного (замедленного) типа. Наиболее распространенными реакциями являются макулопапулярная или морбилиформная экзантема, особенно после применения ампициллина или амоксициллина. БЛ могут вызывать отсроченную крапивницу/ангиоотек, эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса – Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Некоторые БЛ могут вызывать гематологические нарушения, интерстициальный нефрит, пневмонит, гепатит, васкулит, проявления сывороточной болезни, а также комбинированные синдромы – DRESS, синдром гиперчувствительности, вызванный лекарственными препаратами.

Диагностический процесс начинается с тщательной оценки анамнеза, установления приема подозреваемых препаратов БЛ и хронологии событий. После установления возможных подозреваемых БЛ переходят к проведению КП для выявления реакций замедленной гиперчувствительности. Эффективным подходом является отсроченная оценка результатов внутрикожной пробы на БЛ при таких клинических формах, как

макулопапулярная экзантема, крапивница и/или ангиоотек, ТЭН, эритродермия, многоформная эритема, генерализованная экзема. В некоторых случаях макулопапулярной экзантемы можно проводить биопсию кожи в участке пробы. Обнаружение в биоптате типичных гистологических особенностей, похожих на изменения в первичных очагах поражения, подтверждает результат положительной КП.

Подтверждена диагностическая значимость положительных патч-тестов при замедленной реакции гиперчувствительности к некоторым системно применяемым БЛ. Кроме приведенных выше клинических форм тест может быть использован при ОГЭП, флексуриальной экзантеме и IgE-зависимых буллезных дерматозах.

Для проведения прик-тестов и внутрикожных проб могут применяться препараты ППЛ, СМД, БП, ампициллина и амоксициллина. Тестирование с ППЛ проводится изначально с разведением 1:10 основного раствора (5×10^{-5} ммоль/л). Если результат отрицательный, то пробу повторяют с неразведенным раствором. Тестирование с СМД проводится изначально с разведением 1:100 основного раствора (2×10^{-2} ммоль/л). Если результат отрицательный, то пробу повторяют с неразведенным раствором. Тестирование с БП проводится изначально с разведением 100 МЕ/мл, а затем 10 000 МЕ/мл. Тестирование с ампициллином и амоксициллином проводится изначально с разведением 1–2 мг/мл, а затем – 20–25 мг/мл.

Можно проводить пробы с другими подозреваемыми пенициллинами (1 и 20 мг/мл) и цефалоспорины (2 мг/мл). Растворы гаптенных должны быть свежеприготовленными в 0,9 % растворе натрия хлорида, который используется также в качестве отрицательного контроля.

Патч-тесты проводятся с препаратами БП, ампициллина и амоксициллина, а также любыми другими подозреваемыми препаратами пенициллинов и цефалоспоринов согласно рекомендациям (Wroscow K. et al., 2002). Суть метода заключается в приготовлении 5 % концентрации тестируемого препарата в вазелине, могут применяться и большие нераздражающие концентрации, но это не приводит к повышению чувствительности метода.

В отношении препаратов, которые недоступны в парентеральных формах, необходимо установить, могут ли они быть солюбилизированы. Затем препарат растирают в ступке и растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида (для прик- или патч-тестов) либо добавляют в вазелин (для патч-теста). При этом препараты должны быть тщательно взвешены и приготовлены в соответствующей концентрации. Работая с таблетками, нужно постараться удалить внешнюю оболочку. Внутрикожная проба проводится только со стерильными растворами.

Существуют особенности перекрестной реактивности БЛ: они способны вызывать реакции гиперчувствительности замедленного типа. При развитии данного типа реакции к аминокпенициллинам Т-клетки

распознают как коровую структуру БЛ, так и целую молекулу (коровую структуру и аминокбензильную группу боковой цепи). Основную роль, тем не менее, играет аминокбензильная группа. Более 70 % пациентов с такой гиперчувствительностью имеют отрицательную пробу с БП. Изменение боковой цепи влияет на распознавание молекулы Т-клетками, и те же боковые цепи, но представленные цефалоспориновой коровой структурой, не распознаются. Таким образом, перекрестная реактивность между цефалоспоридами и пенициллинами в индукции Т-клеточных реакций встречается очень редко.

Оценка КП при данном виде гиперчувствительности должна проводиться в несколько этапов. Результаты прик-теста и внутрикожной пробы оценивают через 20 мин для исключения реакции гиперчувствительности немедленного типа. Для внутрикожной пробы важно оценить отсроченные результаты через 48 и 72 ч. Так как появление положительных результатов может варьировать по времени, то пациенту рекомендуют также показать реакцию в клинике, если она возникнет и спустя 72 ч. Любая инфильтрированная эритема диаметром более 5 мм должна расцениваться как положительный результат пробы. Результаты патч-теста оценивают через 15 мин после удаления наклейки и 24 ч спустя (Fischer T., Maibach H. I., 1986).

Положительные результаты КП с БЛ, особенно аминокпенициллинами, сохраняются независимо от того, какой период времени прошел между последней клинической аллергической реакцией и проводимыми аллергологическими пробами. Патч-тесты показывают более специфичные результаты, чем отсроченное считывание результатов внутрикожных проб.

Среди клинических методов лабораторной диагностики реакций замедленной гиперчувствительности к БЛ основное место занимает тест трансформации лимфоцитов (реакция бласттрансформации лимфоцитов). Данный тест имеет достаточную чувствительность и специфичность (Luque I. et al., 2001).

В ряде случаев у пациентов с отрицательными результатами КП может проводиться провокационная проба с подозреваемым препаратом. В качестве начальной дозы вводится 1/100 терапевтической дозы.

Если результат отрицательный, то через 3–7 дней вводят 1/10 терапевтической дозы и через такой же интервал – полную дозу. При проведении данной пробы пациент должен находиться под постоянным наблюдением в палате интенсивной терапии. Нужно тщательно документировать не только возможные симптомы, но и время их возникновения. Если у пациента в анамнезе отмечалась тяжелая реакция на БЛ – ССД, ОГЭП, ТЭН, то провокационные пробы не проводят.

Пациенты с тяжелыми кожными (ССД, ОГЭП, ТЭН) или системными (DRESS) реакциями относятся к группе высокого риска. У таких пациентов в качестве первой линии диагностики проводят патч-тесты, и в случае положительных результатов внутрикожные пробы не проводят. Если патч-тест показывает отрицательный результат, то внутрикожную пробу начинают проводить с максимального разведения. Провокационные пробы у данных пациентов не проводятся.

У детей такие реакции на БЛ, как макулопапулярная экзантема, встречаются намного реже, чем у взрослых. Эти проявления более характерны для вирусных инфекций. Используется такой же диагностический алгоритм, включающий внутрикожные и патч-тесты. Для исключения сомнений может быть выполнена провокационная проба.

Конечной целью установления гиперчувствительности к БЛ должно быть выявление селективной гиперчувствительности. Запрет применения всей группы препаратов может иметь больше отрицательных последствий, чем положительных преимуществ. Например, при муковисцидозе пациенты должны будут принимать антибиотики других групп, которые являются более дорогостоящими и имеют больше побочных эффектов.

В заключение необходимо подчеркнуть, что диагностикой гиперчувствительности к БЛ (как и к другим препаратам) должны заниматься специалисты аллергологи, владеющие всем спектром диагностических приемов и навыками оказания неотложной помощи. При проведении диагностических манипуляций всегда необходимо оценивать соотношение пользы и риска.