

DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.002

## Лекарственная анафилаксия: распространенность, факторы риска, триггеры

Н.В. Есакова, А.Н. Пампура

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Российская Федерация, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

**РЕЗЮМЕ.** Повсеместное увеличение частоты анафилаксии в целом сопровождается тенденцией к повышению распространенности и лекарственной анафилаксии. Лекарственные препараты занимают лидирующую позицию среди причин развития анафилактических реакций у взрослой группы пациентов и второе место у детей. При этом наиболее значимыми являются нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные препараты и рентгеноконтрастные вещества. Риск развития лекарственной анафилаксии в большинстве случаев непредсказуем, причем частота тяжелых и летальных реакций крайне высока. В настоящей статье представлен анализ современных данных о распространенности, возможных факторах риска и триггерах лекарственной анафилаксии.

**Ключевые слова:** лекарство, лекарственная анафилаксия, анафилаксия, анафилактическая реакция

**Для цитирования:** Н.В. Есакова, А.Н. Пампура. Лекарственная анафилаксия: распространенность, факторы риска, триггеры. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(1):23-31. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.002

## Drug-induced anaphylaxis: prevalence, risk factors, triggers

N.V. Esakova, A.N. Pampura

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya, Moscow, 125412, Russian Federation

**ABSTRACT.** Currently, there is a tendency to increase the prevalence of drug-induced anaphylaxis. Medicines occupy a leading position among the causes of the development of anaphylactic reactions in the adult group of patients and second place in children, the most significant in this matter are non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibacterial drugs and X-ray contrast agents. The risk of developing of drug anaphylaxis in most cases is not predictable, while the frequency of severe and fatal reactions is extremely high. This article presents an analysis of current data regarding the prevalence, possible risk factors, and triggers of drug anaphylaxis.

**Keywords:** drug, drug-induced anaphylaxis, anaphylaxis, anaphylactic reaction

**For citation:** N.V. Esakova, A.N. Pampura. Drug-induced anaphylaxis: prevalence, risk factors, triggers. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1):23-31. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.002

Анафилаксия представляет собой остро развивающуюся системную аллергическую реакцию, которая в случае отсутствия необходимого лечения может привести к смерти [1]. Лекарственные препараты занимают лидирующую позицию среди причин

развития анафилактических реакций у взрослых и второе место у детей. Риск развития лекарственной анафилаксии (ЛА) непредсказуем, при этом частота тяжелых и летальных реакций крайне высока. В этой связи многочисленные научные работы, посвящен-

### Для корреспонденции

Есакова Наталья Владиславовна, к.м.н., научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Москва, Российская Федерация.  
Эл. почта: env007@rambler.ru  
ORCID ID: 0000000187922670

### For correspondence

Esakova Natalia V., MD, PhD. Allergy and Clinical Immunology Department Researcher, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.  
E-mail: env007@rambler.ru  
ORCID ID: 0000000187922670

Статья поступила 10.12.2019 г.

Принята к печати 11.02.2020 г.

Рекомендована к публикации  
Е.А. Латышевой

ные данной нозологии, направлены на определение особенностей патогенеза и выявление возможных предикторов тяжелых анафилактических реакций, однако на сегодняшний день большинство из этих вопросов остаются открытыми. В настоящей статье представлен анализ современных данных о распространенности, возможных факторах риска и триггерах ЛА.

### Распространенность

Повсеместное увеличение частоты анафилаксии в целом сопровождается тенденцией к повышению распространенности и ЛА, которая, по данным различных исследований, составляет 0,04–3,1% [2]. ЛА является причиной 1 из 4000 обращений в отделение неотложной помощи, а частота фатальных случаев ЛА составляет 0,65%. По данным Liew и соавт., в Австралии за 8-летний период наблюдения частота ЛА увеличилась на 150%, а связанная с ней смертность – на 300% [3]. В США за 12-летний период отмечается рост возникновения ЛА с 0,27 до 0,51 случая на 1 000 000 человек в год [4]. По результатам телефонного опроса 1000 взрослых респондентов, распространенность анафилаксии среди взрослого населения составила 1,6%, при этом наиболее частым триггером выступали различные лекарственные средства, на долю которых пришлось порядка 35% случаев всех реакций [5]. В работе Huang и соавт., проведенной на базе педиатрического отделения неотложной терапии, частота ЛА у детей составила 0,18% [6]. По данным отделения аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтишева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (третичное звено), среди пациентов с анафилаксией 20% приходится на ЛА, основными триггерами которой являются пенициллины и нестероидные противовоспалительные средства.

Среди взрослого населения именно лекарственные препараты являются наиболее частой причиной тяжелых жизнеугрожающих и фатальных анафилактических реакций. В пользу данного утверждения свидетельствует работа Jerschow и соавт. [4], в которой был проведен анализ смертей, связанных с анафилактическими реакциями, при этом доля фатальной ЛА составила 58,8%. В 75% случаев причинно-значимый лекарственный препарат для развития анафилаксии определить не удалось, однако причина оставшейся доли фатальных лекарственных системных реакций была верифицирована. Антибактериальные средства выступали причиной ЛА в 40% случаев, рентгеноконтрастные средства – 27%, противоопухолевые препараты – 12,5%, остальные препараты (опиаты, антигипертензивные, нестероидные противовоспалительные препараты и анестетики) – 20,5%. Среди антибактериальных

препаратов наиболее часто причиной ЛА являлись пенициллины. Далее в порядке уменьшения удельной доли следуют цефалоспорины, сульфаниламиды и макролиды.

### Факторы риска лекарственной анафилаксии

В настоящее время выделяют ряд факторов, повышающих риск развития ЛА: демографические факторы, генетическая предрасположенность, коморбидные состояния и наличие кофакторов, способных усугублять течение анафилаксии.

К демографическим факторам, влияющим на развитие ЛА, относят пожилой возраст пациентов, женский пол и расу. Пожилой возраст является достоверно наиболее неблагоприятным фактором риска, ассоциированным с более высокими показателями заболеваемости ЛА и ее тяжелого течения [7, 8]. В отношении женского пола данные неоднозначны. Так, в исследовании Vanerji и соавт. [9] при анализе выборки из 716 пациентов, страдающих лекарственной анафилаксией, было показано значительное преобладание пациентов женского пола (71%). В этой связи авторы предположили возможное влияние женских половых гормонов на повышение риска развития лекарственной сенсibilизации и тяжелых системных реакций. Однако другие работы указывают на противоречивость подобных заключений [4]. Кроме того, имеются сообщения, что афроамериканская раса ассоциирована с более высоким риском смертельных исходов ЛА [4].

В настоящее время активно изучается и значительно актуализируется генетическая предрасположенность как фактора риска развития большинства заболеваний, в том числе и ЛА. Так, по данным ряда исследований, важную роль в развитии клинической картины анафилаксии играют фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и расщепляющий его фермент – фактор активации тромбоцитов – ацетилгидролаза (ФАТ-АГ) [10]. Эффекты ФАТ в значительной степени определяют тяжелые клинические симптомы анафилаксии, связанные с изменением функции сердечно-сосудистой системы в виде снижения коронарного кровотока, гиповолемии, повышения сосудистой проницаемости, нарушения функции миокарда, миграции и активации нейтрофилов и эозинофилов в пределах сердечной ткани. Высокие уровни циркулирующего ФАТ обнаружены как *in vitro*, так и *in vivo* у сенсibilизированных мышей после антигенной стимуляции и у пациентов с пищевой анафилаксией [11, 12]. В свою очередь Brown и соавт. показали снижение уровня ФАТ-АГ у пациентов с ЛА [13]. Более того, по данным различных исследований показано, что полиморфизм гена ФАТ-АГ, связанный со снижением активности соответствующего фермента, ассоциирован с наличием у европейцев тяжелой бронхиальной астмы и атопии в целом [14]. По результатам исследования

в РФ выявлено достоверное снижение экспрессии гена ФАТ-АГ (*PLA2G7*) в клетках крови пациентов, ранее перенесших эпизоды анафилаксии [15]. Приведенные выше данные предполагают генетические аспекты формирования группы риска пациентов по развитию тяжелой анафилаксии, в том числе индуцируемой лекарственными препаратами.

Роль атопии в развитии ЛА до настоящего времени остается неоднозначной. В целом наличие у пациента каких-либо аллергических заболеваний является определенным фоном для развития анафилаксии, в большей степени пищевой, физической, латекс-индуцированной, однако в отношении ЛА имеют место противоречивые данные. Так, в работе Bertelsen и соавт. [16] сообщалось о связи аллергии с риском смерти от системных реакций на пенициллин. Полученные данные выявили, что из 20 случаев летальной анафилаксии на пенициллин значительная доля пациентов имела аллергические заболевания, 25% из которых составили больные бронхиальной астмой. В другом ретроспективном исследовании проводился анализ анамнеза 151 пациента со смертельным исходом в результате анафилактической реакции на введение пенициллина. Данная группа пациентов характеризовалась наличием в анамнезе бронхиальной астмы (16%), неуточненными аллергическими реакциями (10%), аллергическим ринитом – менее 1%, при этом более 50% обследуемых не имели аллергии в анамнезе [17]. По имеющимся литературным данным, мастоцитоз является фактором риска развития анафилаксии, в том числе на лекарственные препараты [18].

Развитие анафилактических реакций различной этиологии в ряде случаев возможно только при наличии кофакторов, облегчающих возникновение анафилаксии либо усугубляющих ее течение. Отсутствие соответствующего кофактора может в ряде случаев предотвращать развитие анафилаксии при воздействии триггера. Наглядным примером подобной ситуации является анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой после предварительного употребления пищевого продукта, выступающего в роли кофактора. В случае ЛА в роли кофакторов нередко выступают препараты, вводимые совместно с причинно-значимым лекарственным средством. Так, при приеме  $\beta$ -блокаторов анафилактические реакции на введение рентгеноконтрастных веществ (РКВ) протекают более тяжело, и при этом может отмечаться низкий терапевтический ответ на введение адреналина [19].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) способны значительно усугублять тяжесть анафилактических реакций вследствие нарушения развития защитного компенсаторного ответа на гипотензию, который определяется активностью ангиотензина-II и деактивацией брадикинина. Пре-

параты из группы ИАПФ входят в число наиболее часто выписываемых лекарственных средств для длительной терапии ряда заболеваний [9]. По данным исследования, проведенного в Германии среди пациентов с анафилаксией [20], прием комбинации препаратов из групп ИАПФ и  $\beta$ -блокаторов лишь умеренно повышает частоту анафилактических реакций, но достоверно и значительно усугубляет тяжесть их течения. Имеется ряд сообщений об увеличении частоты развития анафилаксии при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) ядом перепончатокрылых у пациентов, принимающих препараты из группы ИАПФ. В свою очередь, по данным Stovesandt и соавт. [21], при оценке выборки из 5743 пациентов, проходящих АСИТ ядом перепончатокрылых, из которых 11,7% получали препараты из группы ИАПФ, повышение частоты системных реакций не отмечено. Имеются сообщения о роли препаратов из группы ингибиторов протонной помпы в развитии анафилаксии, предположительно вследствие их действия в виде увеличения персистенции причинно-значимых аллергенов в желудочно-кишечном тракте [22].

### Триггеры лекарственной анафилаксии

#### Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

НПВС являются одним из наиболее распространенных и широко применяемых безрецептурных классов лекарств, с которыми связывают до 25% нежелательных реакций в виде лекарственной гиперчувствительности, из которых на долю ибупрофена приходится около 30% документированных случаев [23]. Другими наиболее частыми триггерами НПВС-индуцированной анафилаксии являются: пиразолон, диклофенак, производные пропионовой кислоты и парацетамол.

В соответствии с классификацией Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) все реакции на НПВС делятся на две группы: реакции перекрестной гиперчувствительности, связанные с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) и переключением метаболизма арахидоновой кислоты в сторону липоксигеназного пути, и реакции, включающие ЛА, в основе которых лежат различные иммунологические механизмы [24]. В развитии НПВС-индуцированной ЛА в большей степени задействованы не IgE-опосредованные механизмы, кроме того, возможны и IgE-опосредованные реакции. Предрасполагающие факторы риска в этой ситуации еще неизвестны, однако в экспериментальной работе *in vivo* (на мышинной модели) было показано, что снижение секреции соляной кислоты в желудке может выступать одним из факторов, способствующим развитию IgE-опосредованной гиперчувствительности к диклофена-

ку [25]. Однако попытки обнаружить IgE к диклофенаку, арилпропионовым и другим ингибиторам ЦОГ-2 оказались безуспешными. Вместе с тем, по данным Himly и соавт. [26], при проведении кожных проб у значительного процента пациентов с анафилактическими реакциями на пиразолон имели место положительные результаты. Подобные диагностические разногласия связаны как с недостаточными представлениями о механизмах НПВС-индуцированной ЛА, так и с отсутствием стандартизированных диагностических тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.

По данным исследования Quiralte и соавт. [27], охватившего 233 пациентов с гиперчувствительностью к НПВП, можно подобрать альтернативный НПВП на основании проведения провокационных тестов, выполненных в соответствии с апробированным в работе протоколом. В дальнейшем рекомендуется использование только разрешенного препарата этой группы. Если подозревается IgE-опосредованный механизм данных реакций, то рассматривается возможность проведения десенсибилизации.

#### Антибактериальные препараты ( $\beta$ -лактамы)

Первое сообщение об аллергической реакции на пенициллин было опубликовано в 1946 г., а в 1949 г. зафиксирован первый случай смерти. Среди всех причин ЛА пенициллина за период 1960–1970-х гг. являлись наиболее распространенной причиной системных реакций. В США с  $\beta$ -лактамами антибиотиками связано порядка 400–800 случаев летальной анафилаксии в год [23]. В 2010 г., по сообщению базы данных по анафилаксии Великобритании, амоксициллин являлся причиной 13 из 102 случаев анафилактических реакций, связанных с приемом антибиотиков [28]. На сегодняшний день  $\beta$ -лактамы антибиотиков занимают второе место по частоте развития индуцируемой ими лекарственной анафилаксии – 14,3% случаев. Число анафилактических реакций на пенициллин ежегодно составляет 1–5 случаев на 10 000 больных, применяющих данный препарат или его производные, при этом летальность среди этих пациентов достигает 75% пациентов в год [29, 30]. Подобные результаты зависят от многих факторов, таких как предшествующее применение пенициллинов, способов его введения, продолжительности лечения, длительности интервала между курсами терапии.

$\beta$ -лактамное кольцо пенициллина является крайне неустойчивым, в связи с чем высокореактивные открытые участки кольцевых структур способны связываться с тканевыми белками, участвуя в формировании основных аллергенных детерминант для образования антител изотипа IgE, которые определяют IgE-опосредованный механизм аллергических реакций. Кожные пробы с пенициллином являются эффективным диагностическим инструментом. На

сегодняшний день для проведения кожных проб существует коммерческий мажорный аллерген пенициллина (benzylpenicilloyl polylysine), однако в соответствии с Американскими и Европейскими клиническими рекомендациями целесообразно использовать смесь, включающую как мажорные, так и минорные аллергены пенициллина (penicillin G, penicilloate, penilloate, and/or penicilloylamine), которая не зарегистрирована в РФ. Проведение кожных проб показало высокую отрицательную прогностическую ценность, в том числе для ЛА [31]. В исследовании Масу и Ngor [32], включавшем 500 пациентов с аллергией на пенициллин, из которых 3% в анамнезе имели данные по ЛА, отрицательная прогностическая ценность кожных тестов составила 96–99%. При этом диагностической достоверности *in vitro* тестов при определении антител изотипа IgE к пенициллину показано не было. В ряде исследований установлено, что с течением времени отмечается постепенное снижение чувствительности к пенициллину, и ежегодно приблизительно у 10% пациентов кожные пробы становятся отрицательными [33]. По некоторым данным, клавулоновая кислота, которая используется в комбинации с амоксициллином, также способна индуцировать лекарственную гиперчувствительность [34]. Данный факт должен учитываться при интерпретации отрицательных результатов диагностических проб на пенициллин.

ЛА на цефалоспорины встречается практически в 2 раза реже, чем на пенициллины. Масу и соавт. [32] сообщали о 5 случаях лекарственной анафилаксии из 901 908 курсов приема цефалоспоринов; в других источниках зафиксировано более частое развитие ЛА (8 случаев из 487 630 курсов использования релевантного препарата). Проведение кожных проб (цефалоспорины в концентрации 2 мг/мл) у пациентов с немедленной гиперчувствительностью на цефалоспорины в 72% показало положительный результат. При ЛА на цефалоспорины положительные кожные тесты выявлялись в 83% случаев [35]. Частота перекрестной реактивности между цефалоспорины разных поколений встречается не так часто, поэтому в ряде случаев для пациентов с ЛА на цефалоспорины возможен подбор альтернативного препарата данной группы, отличного по строению.

Частота аллергических реакций на карбопены составляет примерно 2–3% среди случаев лекарственной гиперчувствительности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, анафилактические реакции встречаются крайне редко [23]. Диагностическая ценность кожных тестов для данной группы препаратов изучена недостаточно. Имеются сообщения о подтверждении IgE-опосредованной анафилаксии к имипенему проведением кожного алерготестирования и выявлением антител изотипа IgE [36]. В целом антибиотики из группы монобактамов считаются слабо реактогенными, в литературе описаны единичные случаи развития к ним ЛА [37].

Крайне актуальным вопросом в рамках ЛА, индуцированной  $\beta$ -лактамами антибиотиками, является возможность выбора альтернативного безопасного препарата. В одном из исследований [38] у пациентов с ЛА на пенициллины оценивали результаты кожных тестов с другими представителями  $\beta$ -лактамов антибиотиков, при этом было показано, что данная группа пациентов толерантна к карбопенемам и цефалоспорином. При оценке группы пациентов с анафилаксией на цефалоспорины 75% были толерантными к пенициллинам и более 95% могли использовать азтреонам, имипенем/циластатин и меропенем [39]. Таким образом, перекрестная реактивность среди различных групп  $\beta$ -лактамов антибиотиков встречается нечасто, и проведение кожных тестов при подборе альтернативного препарата может быть крайне полезным.

#### Антибактериальные препараты (не $\beta$ -лактамы)

ЛА на сульфаниламиды или триметоприм встречается крайне редко, описаны единичные случаи системных реакций, связанных с приемом макролидов, при этом сообщалось о положительных результатах кожных аллерготестов и успешной десенсибилизации [40, 41]. По данным исследования, проведенного во Франции [42], до 9% случаев тяжелой ЛА было индуцировано фторхинолонами. Другое исследование, которое включало 66 пациентов с гиперчувствительностью к фторхинолонам, выявило порядка 75% пациентов с анафилаксией к данной группе препаратов (в основном триггерами анафилаксии были моксифлоксацин и ципрофлоксацин) [43]. Кожные тесты с антибактериальными препаратами из группы фторхинолонов, по мнению большинства авторов, провоцируют ложноположительные результаты, поэтому их диагностическая ценность крайне мала для оценки гиперчувствительности. Пациенты, страдающие ЛА на какой-либо препарат данной группы, могут не быть чувствительными к альтернативному препарату этой же группы, однако в подобной ситуации на сегодня нет общих принципов диагностики предикторов перекрестной реактивности. Более того, фторхинолоны могут индуцировать клинические симптомы гиперчувствительности (генерализованный зуд, гиперемия), в том числе ЛА, даже после первого введения препарата.

Внутривенное применение трициклического антибактериального препарата ванкомицина из группы гликопептидов ассоциировано с развитием «синдрома красного человека», опосредованного неспецифической стимуляцией тучных клеток. Данное состояние характеризуется в большей степени гиперемией и зудом, однако не исключается возможность развития более тяжелых симптомов гиповолемии и мышечного спазма. Реакции на ванкомицин не являются IgE-опосредованными, в связи с чем проведение кожного аллерготестирования нецелесообразно [44].

#### Рентгеноконтрастные вещества

Ранее частота ЛА среди пациентов, получающих РКВ, составляла порядка 12,1%, однако после появления неионных РКВ доля пациентов с анафилактическими реакциями снизилась до 0,7–3,1% [45]. На сегодняшний день показано, что как ионные, так и неионные РКВ могут индуцировать IgE-опосредованные системные реакции [46]. Имеются сообщения об анафилаксии на гадолинийсодержащие препараты, которые широко используются в МРТ, при этом частота ее незначительна в сравнении с другими РКВ и составляет 0,004–0,01% [47].

Недавнее исследование, проведенное в Корее [45], в котором ретроспективно проводился анализ 104 случаев ЛА, индуцированной РКВ, показало, что 85% обследуемых имели симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, 66% – кожные проявления, у 48% пациентов имели место респираторные симптомы. Большинство симптомов развивались в течение нескольких минут после воздействия триггера. Пожилой возраст и наличие ранее в анамнезе введений РКВ повышали риск развития выраженной гипотензии.

Доля летальной ЛА на РКВ составляет 27% всех случаев смертельных системных реакций, связанных с лекарственными препаратами, что в большей степени обусловлено отсутствием соответствующих предикторов [4]. При этом существует, вероятно, ошибочное мнение, что наличие у пациента аллергии на рыбу или моллюсков повышает риск развития чувствительности к РКВ и влияет на степень тяжести реакций.

Признанная роль IgE-опосредованного механизма в развитии ЛА на введение РКВ заставляет многих исследователей проводить оценку возможности и целесообразности кожного тестирования у данной группы пациентов. Частота положительных кожных проб у пациентов с немедленными реакциями на введение РКВ, по литературным данным, значительно варьирует, но, как правило, она выше в исследованиях, которые охватывают пациентов с ЛА на РКВ [46]. Так, в работе Kim и соавт. [45], в которой оценивались кожные пробы у 51 пациента с немедленными системными реакциями на введение РКВ, 65% обследуемых имели положительные результаты, при этом частота положительных кожных тестов у пациентов, перенесших ранее анафилактический шок на введение РКВ, составила 81,8%. Однако с течением времени степень выраженности кожной реакции при проведении аллерготестов может уменьшаться.

Для пациентов с высоким риском развития реакций на РКВ показана премедикация в виде введения глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов. Данная процедура является общепринятой. Ее эффективность была продемонстрирована еще в 1980 г. Greenberger и соавт. [48] в предупреждении немедленных реакций на введение ионных РКВ.

В более поздних исследованиях были предложены другие протоколы премедикации [49], при этом на сегодняшний день существует необходимость проведения дополнительных рандомизированных контролируемых исследований для определения эффективности премедикации в группе пациентов с аллергическими реакциями на РКВ. В случае высокого риска развития IgE-опосредованной реакции на РКВ целесообразно изменение типа контрастного вещества, кроме того, описан случай успешной десенсибилизации к иодиксанолу у пациента с повторными реакциями на данное вещество на фоне проводимой премедикации [50].

#### Опиоиды

Большинство реакций на опиоиды являются неиммунными (псевдоаллергическими), обусловленными неспецифическим высвобождением гистамина. Наиболее распространенными причинами таких реакций могут быть слабодействующие опиаты (меперидин, кодеин и морфин), в свою очередь сильнодействующие опиоиды, такие как фентанил и гидроморфон, сравнительно реже являются причиной гиперчувствительности [51].

#### Гепарин

При подкожном введении гепарина наиболее часто наблюдается развитие отсроченных реакций. Случаи ЛА на гепарин (включая низкомолекулярные гепарины) крайне редки и ограничены описанием единичных клинических случаев [52]. Имеются сообщения о возможной перекрестной реактивности в случаях ЛА на гепарин. В качестве диагностического инструмента для подбора альтернативного препарата успешно используют кожные и провокационные тесты. Кроме того, ЛА на гепарин может развиваться в случае плохой очистки препарата. В частности, в 2007 г. в США и Германии было зарегистрировано 80 смертей, причиной которых являлась ЛА на гепарин, имеющий в своем составе хондроитина сульфат [53].

#### Ингибиторы протонной помпы

Частота сообщений об аллергических реакциях, связанных с приемом препаратов из группы ингибиторов протонной помпы, за последнее годы возросла, при этом доля ЛА составляет до 30–80% среди случаев гиперчувствительности к данным лекарственным средствам [54]. Лансопризол является наиболее частой причиной аллергических реакций (26,41–68,3%), далее следуют эзомепразол (10–30,18%), пантопризол (20%), омепразол (1,7–18,86%) и рабепразол (6,7–3,77%) [55]. В ходе исследований была продемонстрирована возможность использования кожных и провокационных проб для диагностики немедленной гиперчувствительности к препаратам данной группы, при этом у 12 из 53 пациентов положительные результаты коррелировали с тяжестью реакций. Оральные прово-

кационные тесты показали высокую отрицательную прогностическую вероятность (92%). Перекрестная активность препаратов этой группы является весьма непредсказуемой [55].

#### Миорелаксанты

Миорелаксанты представляют группу препаратов, наиболее часто индуцирующих аллергические реакции в периоперационном периоде. Реакции могут быть IgE-опосредованными либо связанными с неспецифическим высвобождением гистамина. Распространенность интраоперационной ЛА оценивается во Франции как 1 на 1250–10 000 случаев введения анестетиков, в Австралии и Новой Зеландии – 1 на 10 000–20 000 случаев [56]. Летальность периоперационной ЛА варьирует от 3 до 9%, в более поздних исследованиях – до 1,4%. По данным многоцентрового исследования [57], причиной 59% интраоперационных анафилактических реакций выступают миорелаксанты: суксаметоний, векуроний, панкуроний, алькуроний, атракурий или галламин. Последние исследования выделяют сукцинилхолин и рокуроний как препараты, определяющие более высокий риск развития ЛА, в то время как с панкуронием и цисатракурием связывают меньшую частоту анафилактических реакций [23].

#### Местные анестетики

Местные анестетики (лидокаин, тетракаин и др.) являются одними из наиболее распространенных лекарственных средств, используемых в стоматологии. Около 6 миллионов человек ежедневно во всем мире подвергаются их воздействию. Истинные аллергические реакции, в том числе ЛА на местные анестетики, встречаются крайне редко и составляют менее 1% всех реакций гиперчувствительности на лекарственные препараты [58]. Причиной развития данных реакций могут быть как основное действующее вещество, так и вспомогательные компоненты, входящие в состав препарата. Кроме того, многие реакции при введении местных анестетиков могут развиваться по типу вазовагального синдрома, что представляет определенные сложности в диагностике истинной аллергии [59]. Тем не менее сообщения о развитии ЛА встречаются, при этом в рамках аллергообследования и подбора альтернативного препарата активно используется кожное тестирование. Существует мнение, что адреналин, входящий в состав местных анестетиков, может блокировать раннюю фазу анафилактической реакции, при этом отсутствие адреналина увеличивает риск развития ЛА, однако подобные утверждения дискуссионны.

#### Другие группы препаратов

Барбитураты в большинстве случаев могут индуцировать неспецифическое высвобождение гистамина, однако в литературе описывается и IgE-опосредованная чувствительность [23].

Хлоргексидин является антисептиком, широко используемым в хирургической практике. Сенситизация к хлоргексидину может произойти при использовании различных косметических средств (эликсир для полоскания рта, зубная паста, мыло, дезинфицирующие растворы и т. д.) Периоперационная ЛА, индуцированная хлоргексидином, довольно часто встречается в Великобритании и Дании [2]. Триарилметановые красители, метиленовый синий, лакированный синий и изосульфанофановый синий, довольно широко применяемые в онкологической хирургии, могут индуцировать периоперационную ЛА. Реакции могут носить как IgE-, так и не IgE-опосредованный характер.

Частота ЛА на коллоидные растворы, по некоторым оценкам, составляет 0,033–0,22%, при этом желатин и декстраны чаще, чем альбумин, являются триггерами системных реакций [60].

Таким образом, данные многочисленных исследований показывают, что триггерами ЛА может выступать огромное количество лекарственных препаратов, широко и повсеместно используемых в терапии различных заболеваний, при этом риск развития жизнеугрожающих и летальных реакций в большинстве случаев остается высоким и практически непредсказуемым. В этой связи крайне перспективным с точки зрения практической алергологии представляется более глубокое изучение механизмов ЛА, выявление значимых факторов риска ее развития, внедрение стандартизированных и высокочувствительных методов диагностики ЛА, разработка протоколов десенситизации и премедикации, а также определение предикторов перекрестной реактивности лекарственных препаратов и алгоритма подбора альтернативных лекарственных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
2. Montanez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:614. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00614.
3. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-442. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.049.
4. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1318-1328. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.018.
5. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M et al. Anaphylaxis in United States: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):461-467. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.016.
6. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):162-168. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.018.
7. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA Jr. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1125-1130. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.018.
8. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1141-1149. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.015.
9. Banerji A, Rudders S, Clark S, Wei W, Long AA, Camargo CA Jr. Retrospective study of drug-induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):46-51. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.08.012.
10. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(6):643-672. DOI: 10.1080/714037693.
11. Vadas P, Gold M, Liss G, Smith C, Yeung J. PAF acetylhydrolase deficiency predisposes to fatal anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;11:S206.
12. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:144-149. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.016.
13. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1141-1149. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.015.
14. Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, Blattmann S, Roberts MH, Braun S. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-Acetylhydrolase impair catalytic activities and are associated with atopy and asthma. *Am J Hum Genet.* 2000;66(5):1522-1530. DOI: 10.1086/302901.
15. Esakova NV, Saakyan EK, Kondratieva NS, Kokaeva ZG, Nesterova AP, Golovatenko-Abramov PK et al. Platelet-Activating Factor-Acetylhydrolase Gene (PLA2G7) Expression in Children with a History of Food Anaphylaxis. *J Allergy Ther.* 2015;6:211. DOI: 10.4172/2155-6121.1000211.
16. Bertelsen K, Dalgaard JB. Death due to penicillin. 16 Danish cases with autopsies. *Nord Med.* 1965;73:173-177.
17. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968;38(2):159-188.
18. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilò MB, Brockow K, Oude Elberink H et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(7):755-763. DOI: 10.1111/all.12617.
19. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med.* 1993;153(17):2033-2040.
20. Nassiri M, Babina M, Dolle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):491-499. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.004.
21. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):747-755. DOI: 10.1111/cea.12276.
22. Ramirez E, Cabanas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N. Proton pump inhibitors are associated with hyper-

- sensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(3):344-352. DOI: 10.1111/cea.12034.
23. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):303-319. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.008.
  24. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217-233. DOI: 10.2147/JAA.S164806.
  25. Riemer AB, Gruber S, Pali-Scholl I, Kinaciyan T, Untertsmayr E, Jensen-Jarolim E. Suppression of gastric acid increases the risk of developing immunoglobulin E-mediated drug hypersensitivity: human diclofenac sensitization and a murine sensitization model. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):486-493. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03363.x.
  26. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):882-888. DOI: 10.1067/mai.2003.163.
  27. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcntára M, Castillo R et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):182-188.
  28. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Garcia Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1098-1104.
  29. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988;18(6):515-540. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1988.tb02904.x.
  30. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):15-21. DOI: 10.1001/archinte.161.1.15.
  31. Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy*. 1969;43(4):231-244. DOI: 10.1016/0021-8707(69)90066-5.
  32. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:258-263. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.02.002.
  33. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918-924. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70439-2.
  34. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Dona I, Blanca-Lopez N, Rondon C et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):502-505. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.032.
  35. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1234-1242. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02317.x.
  36. Chen Z, Baur X, Kutscha-Lissberg F, Merget R. IgE-mediated anaphylactic reaction to imipenem. *Allergy*. 2000;55(1):92-93. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00360.x.
  37. Iglesias Cadarso A, Saez Jimenez SA, Vidal Pan C, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam-induced anaphylaxis. *Lancet*. 1990;336(8717):746-747. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92238-d.
  38. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):266-269. DOI: 10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00005.
  39. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):994-999.
  40. Bijl AM, Van der Klauw MM, Van Vliet AC, Stricker BH. Anaphylactic reactions associated with trimethoprim. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(4):510-512. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00258.x.
  41. Swamy N, Laurie SA, Ruiz-Huidobro E, Khan DA. Successful clarithromycin in a multiple macrolid e-allergic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(6):489-490.
  42. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013;68(7):929-937. DOI: 10.1111/all.12168.
  43. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):560-567.
  44. Wong JT, Ripple RE, MacLean JA, Marks DR, Bloch KJ. Vancomycin hypersensitivity: synergism with narcotics and "desensitization" by a rapid continuous intravenous protocol. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(2):189-194. DOI: 10.1016/0091-6749(94)90039-6.
  45. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Jung JW, Park CM et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One*. 2014;9(6):e100154. DOI: 10.1371/journal.pone.0100154.
  46. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy*. 2009;64(2):234-241. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
  47. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology*. 2012;264(2):414-422. DOI: 10.1148/radiol.12112025.
  48. Greenberger PA, Patterson R, Radin RC. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4):540-543. DOI: 10.1016/0091-6749(84)90391-9.
  49. Davenport MS, Cohan RH, Caouli EM, Ellis JH. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology*. 2009;253(2):372-379. DOI: 10.1148/radiol.2532090465.
  50. Gandhi S, Litt D, Chandy M, Nguyen BM, Jindal NL, Tarlo SM et al. Successful rapid intravenous desensitization for radioiodine contrast allergy in a patient requiring urgent coronary angiography. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):101-102. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.06.016.
  51. Harle DG, Baldo BA, Coroneos NJ, Fisher MM. Anaphylaxis following administration of papaveretum. Case report: implication of IgE antibodies that react with morphine and codeine, and identification of an allergenic determinant. *Anesthesiology*. 1989;71(4):489-494.
  52. Gonzalez P, de la Sen ML, Venegas I, Ramón A, Soriano V, Cueva B et al. Immediate hypersensitivity to heparins: a cross-reactivity study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):367-368.
  53. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2457-2467. DOI: 10.1056/NEJMoa0803200.
  54. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363-371.

55. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):547-549. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.048.
56. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E; Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anes-thesia in France: an 8 year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):366-373. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.003.
57. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994 – December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999;18(7):796-809. DOI: 10.1016/S0750-7658(00)88460-9.
58. Janas-Naze A, Osica P. The incidence of lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32(3):333-339. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.01235.
59. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: Experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:342-345.
60. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13(3):301-310. DOI: 10.1016/S0750-7658(94)80038-3.

Информация об авторах / Information about the authors

**Есакова Наталья Владиславовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Российская Федерация, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.  
ORCID ID: 0000000187922670

**Пампура Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Российская Федерация, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.  
ORCID ID: 0000000150398473

**Esakova Natalia Vladislavovna**, MD, PhD. Research associate of the Allergy and Clinical Immunology Department, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Taldomskaya str, Moscow, 125412, Russian Federation.  
ORCID ID: 0000000187922670

**Pampura Alexander Nikolaevich**, MD, PhD., Head of the Allergy and Clinical Immunology Department, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation.  
ORCID ID: 0000000150398473

Участие авторов

- Сбор и обработка материала – Н.В. Есакова.
- Написание текста – Н.В. Есакова, А.Н. Пампура.
- Редактирование – А.Н. Пампура.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.