

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк

И.И. Воржева, Б.А. Черняк

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Крапивница и ангиоотёк относятся к наиболее распространённым проявлениям лекарственной гиперчувствительности и вызываются лекарственными средствами, различающимися по химической природе и механизмам действия. Основной патогенеза лекарственно-индуцированных крапивницы и ангиоотёка могут быть как иммунологические, так и неиммунологические реакции. Иммунологическая (аллергическая) крапивница и сочетающийся с нею ангиоотёк чаще всего развиваются в результате IgE-опосредованных реакций. Неиммунологическая гиперчувствительность обусловлена прямым действием лекарства-агониста на клетки-мишени с последующим высвобождением широкого спектра медиаторов и цитокинов воспаления или влиянием лекарственных средств на метаболизм ряда биологически активных веществ, стимулирующих клетки воспаления. Изолированный ангиоотёк (не сопровождающийся крапивницей) может быть признаком лекарственной аллергии, но чаще обусловлен различными неиммунологическими реакциями, тем или иным путём активирующими мастоциты и базофилы. Другой распространённый вариант лекарственного изолированного ангиоотёка не связан с дегрануляцией клеток-мишеней, а развивается по иным механизмам, приводящим к избыточному накоплению брадикинина. Наконец, некоторые лекарства могут усугублять патологию системы комплемента у больных с наследственным или приобретённым ангиоотёком.

В представленной лекции с современных позиций рассматриваются этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, принципы терапии и профилактика различных вариантов лекарственно-индуцированных крапивниц и ангиоотёков.

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность; неиммунологическая гиперчувствительность; аллергическая крапивница; гистаминовый ангиоотёк; брадикининовый ангиоотёк.

Как цитировать

Воржева И.И., Черняк Б.А. Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 346–366. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

Drug-induced urticaria and angioedema

Irina I. Vorzheva, Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Urticaria and angioedema are the most common manifestations of drug hypersensitivity and are caused by drugs that differ in chemical nature and mechanisms of action. The pathogenesis of drug-induced urticaria and angioedema can be based on immunological and non-immunological reactions. Immunological (allergic) urticaria and associated angioedema most often develop due to immunoglobulin E-mediated reactions. Non-immunological hypersensitivity is caused by the direct action of an agonist drug on target cells, followed by the release of a wide range of inflammatory mediators and cytokines, or the effect of drugs on the metabolism of several biologically active substances that stimulate inflammatory cells. Isolated angioedema (not accompanied by urticaria) may be a sign of drug allergy but is more often due to heterogeneous non-immunological reactions that activate mastocytes and basophils in various ways. Another common variant of drug-induced isolated angioedema is not associated with target cell degranulation but develops according to different mechanisms, leading to excessive bradykinin accumulation. Finally, some drugs may exacerbate the pathology of the complement system in patients with hereditary or acquired angioedema.

Here, the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, principles of therapy, and prevention of heterogeneous variants of drug-induced urticaria and angioedema are considered from modern positions.

Keywords: drug hypersensitivity; non-immunological hypersensitivity; allergic urticaria; histamine angioedema; bradykinin angioedema.

To cite this article

Vorzheva II, Chernyak BA. Drug-induced urticaria and angioedema. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):346–366. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

Список сокращений

АГС — антигистаминные средства

АО — ангиоотёк

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АСК — ацетилсалициловая кислота

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ГКС — глюкокортикостероиды

ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

й-РКС — йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

ЛГЧ — лекарственная гиперчувствительность

ЛС — лекарственные средства

НАО — наследственный ангиоотёк

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ПАО — приобретённый ангиоотёк

ПДТ — провокационный дозируемый тест

ЦОГ-1 — циклооксигеназа 1-го типа

С1, С3а, С5а — компоненты комплемента

ВВЕДЕНИЕ

Среди нежелательных лекарственных реакций с вовлечением кожи наиболее распространёнными являются крапивница и ангиоотёк (АО) [1, 2], возникновение которых ассоциировано с провоцирующим действием широкого круга лекарственных средств (ЛС), а механизмы развития гетерогенны, несмотря на клиническое сходство разных патогенетических вариантов крапивницы и АО. Неоднородность лекарственных крапивницы и АО диктует дифференцированные подходы к их диагностике и лечению.

Крапивница — группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или АО [3–5]. Гистологически при волдырных высыпаниях выявляют отёк верхних и средних слоёв дермы, расширение посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. В поражённой коже обнаруживают смешанный периваскулярный инфильтрат, представленный нейтрофилами или эозинофилами, макрофагами, Т-клетками, при этом сосудистая стенка не поражена.

Ангиоотёк проявляется отёком кожи, подкожной клетчатки, а также слизистых оболочек различных органов и систем (дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и др.). АО может быть изолированным или сочетаться с крапивницей (волдырями) [3, 6, 7].

В соответствии с современными представлениями, под лекарственной гиперчувствительностью (ЛГЧ) понимают реакции, возникающие в результате непреднамеренной и нежелательной стимуляции иммунных или воспалительных клеток лекарством [2]. Другими словами, ЛГЧ — это феномен, который включает вызванный ЛС иммунологический ответ (лекарственная аллергия) и неиммунологические реакции воспаления (устаревший синоним «псевдоаллергия»). В основе аллергии лежат процессы, инициированные специфическими антителами или гиперактивацией Т-клеточного звена иммунитета. Неиммунологическая, или неаллергическая, гиперчувствительность обусловлена прямым действием агониста

на клетки-мишени с последующим высвобождением из них медиаторов и цитокинов воспаления или влиянием ЛС на метаболизм ряда биологически активных веществ, стимулирующих клетки воспаления. В клинической практике наиболее часто используется классификация аллергии, предложенная ещё в 1968 г. P. Gell и R. Coombs, которые выделили четыре типа реакций, из них первые три (I, II, III) относятся к гуморальным и опосредованы антителами, а четвёртый — к замедленной клеточной гиперчувствительности. Согласно этому подходу, в основе крапивницы и АО лежит I тип иммунного ответа (IgE-зависимый) [1–3]. В другой классификации выделяют два фенотипа ЛГЧ — немедленный (ответ появляется в течение 1–6 ч после воздействия ЛС) и замедленный (симптомы манифестируют через 6 ч и более после введения препарата в сенсibilизированный организм). При этом немедленный фенотип, к которому относятся крапивница и АО, может развиваться как по иммунологическим, так и неиммунологическим механизмам [8].

Важно подчеркнуть, что уртикарные высыпания и АО могут быть симптомами других клинических форм ЛГЧ: анафилаксии, сывороточной болезни/сывороточноподобного синдрома, а также васкулитов как с изолированным кожным поражением, так и системных, при которых вовлечение кожи является одним из компонентов мультиорганного воспаления сосудов. Кроме того, ряд ЛС служит триггером появления уртикарной сыпи и АО при мастоцитозе и синдромах активации тучных клеток [9].

Клинические формы, патогенетические механизмы и основные причины крапивницы (уртикарных высыпаний) и АО, ассоциируемых с действием ЛС, представлены в табл. 1.

Изолированный АО (не сопровождаемый волдырями) может быть признаком лекарственной аллергии, но чаще обусловлен различными неиммунологическими реакциями гиперчувствительности, приводящими тем или иным путём к активации мастоцитов. Другой распространённый вариант изолированного АО, вызываемый ингибиторами

Таблица 1. Клинические формы, патогенез и основные лекарственные причины уртикарных высыпаний и/или ангиоотёка (адаптировано из [1–13])
Table 1. Clinical forms, pathogenesis and underlying drug causes of urticaria and/or angioedema (adapted from [1–13])

Клинические формы	Патогенез	Лекарства
Крапивница / Ангиоотёк	<p>Иммунологическая гиперчувствительность: преимущественно IgE-опосредованные, в редких случаях IgG-зависимые реакции</p> <p>Неиммунологическая гиперчувствительность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прямая активация тучных клеток/базофилов • активация комплемента по альтернативному пути и образование анафилоксинов C3a и C5a • ингибция циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1) 	<p>Полные антигены: рекомбинантные протеины (цетуксимаб, ритуксимаб и др.); препараты крови, сыворотки, вакцины, энзимы, протамин, инсулин и другие гормоны; фитопрепараты, латекс, пчелиный яд при апитерапии и др.</p> <p>Гаптены: β-лактамы и другие антибиотики, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота (АСК), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), пиразолон, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (й-РКС) и др.</p> <p>Лекарственные средства с функциональной многовалентностью: сукцинилхолин и другие миорелаксанты, карбоксиметилцеллюлоза</p> <p>Наркотические анальгетики (опиаты), й-РКС, флуоресцентные красители для ангиографии, сульфиты, декстраны, фторхинолоны, ванкомицин, некоторые химиопрепараты и др.</p> <p>Человеческая плазма, препараты крови, иммуноглобулины, декстраны, й-РКС</p>
Изолированный ангиоотёк	<p>Неиммунологическая гиперчувствительность: механизмы те же, что при крапивнице</p> <p>Избыточное накопление брадикинина вследствие уменьшения его деградации</p> <p>Неизвестный</p>	<p>АСК, НПВС, пиразолон</p> <p>Причины те же, что при неиммунологической крапивнице</p> <p>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ингибиторы ренина, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, стрептокиназа, алтеплаза</p> <p>Амлодипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил</p>
<i>Индуцированные лекарствами уртикарная сыпь и/или ангиоотёк как проявление других форм лекарственной гиперчувствительности</i>		
Анафилаксия	<p>Иммунологические IgE- или (реже) IgG-опосредованные реакции</p> <p>Неиммунологическая гиперчувствительность с разными механизмами (прямая активация тучных клеток/базофилов; активация комплемента по альтернативному пути; ингибция ЦОГ-1)</p>	<p>Причины те же, что при крапивнице/ангиоотёке</p> <p>Причины те же, что при крапивнице/ангиоотёке</p>
Сывороточная болезнь	<p>Иммунокомплексные IgG-опосредованные реакции</p>	<p>Гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины, рекомбинантные иммунопрепараты, органолекарства, стрептокиназа, вакцины, пчелиный яд при апитерапии и другие чужеродные белки</p>

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Клинические формы	Патогенез	Лекарства
Сывороточноподобный синдром	Имунокомплексные IgG-опосредованные реакции	Человеческие плазма и иммуноглобулины. Гаптены: β-лактамы и другие антибиотики, фуразолидон, метронидазол, НПВС, дротаверин, ривароксабан, бупропион, мирабегрон, препараты йода, золота и др.
Васкулиты	Имунокомплексные IgG-опосредованные реакции	β-лактамы антибиотики, макролиды, сульфаниламиды, включая диуретики, изониазид, рифампицин, аллопуринол, НПВС, пропилтиоурацил, пеницилламин, препараты золота, фенитоин, аторвастин, метформин, бета-блокаторы, варфарин и др.
<i>Триггерное действие лекарств при хронических заболеваниях различной природы, вовлекающих кожу</i>		
Хроническая спонтанная крапивница	Патогенез неизвестен, возможно, аутоиммунный. Один из механизмов лекарственной гиперчувствительности — неиммунологическая ингибция ЦОГ-1	АСК, НПВС, пиразолоны
Мастоцитоз Синдромы активации тучных клеток	Пролиферация тучных клеток и инфильтрация ими кожи и других органов. Первичный синдром — гиперактивация связана с клональной мутацией тучных клеток. Идиопатический синдром — патогенез неизвестен. Вторичный синдром связан с IgE-зависимой аллергией (атопией)	Морфин, кодеин, ванкомицин, АСК, кеторолак и другие НПВС, й-РКС, миорелаксанты
Наследственный ангиоотёк	Генетически обусловленный дефицит и/или снижение функциональной активности C1-ингибитора или другие мутации. Механизм нежелательной лекарственной реакции (НЛР) — дополнительный рост уровня брадикинина	Ингибиторы АПФ, эстрогены
Приобретённый ангиоотёк	I тип — избыточное потребление C1-ингибитора (чаще встречается при лимфопролиферативных заболеваниях); II тип — образование аутоантител к C1-ингибитору (отмечается при аутоиммунных заболеваниях). Механизм НЛР — дополнительный рост уровня брадикинина	Ингибиторы АПФ

АПФ (ИАПФ), не связан с дегрануляцией тучных клеток и базофилов, а развивается по иным механизмам. И, наконец, некоторые ЛС могут «проявлять» патологию системы комплемента у больных с наследственным (НАО) или приобретённым (ПАО) ангиоотёком [6, 7].

В данной лекции лекарственно-индуцированные крапивница и АО будут рассматриваться как самостоятельные заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ КРАПИВНИЦЫ И АНГИООТЁКА

Аллергическая крапивница и сочетающийся с ней АО служат классическим примером иммунологической реакции I типа и запускаются чужеродными белками (полноценными антигенами с молекулярной массой >1000 дальтон) или комплексом гаптен–эндогенный белок. Низкомолекулярные ЛС (гаптены) способны ковалентно связываться с белками «хозяина» (плазменными, вне или внутриклеточными), что приводит к образованию лекарственного антигена (гаптен–пептидный комплекс). Во время первоначального контакта с ЛС (период сенсибилизации) продуцируются IgE, специфические к лекарственной детерминанте, а затем антитела связываются с высокоаффинными Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов. При следующем приёме лекарства с аналогичными детерминантами происходит каскад клеточной активации, приводящий к высвобождению предсуществующих медиаторов (гистамин, триптаза и др.) и к синтезу новых (лейкотриены, простагландины, кинины, цитокины и др.). Гистамин инициирует появление волдырей, зуда, гиперемии и отёка в течение нескольких минут, тогда как воспалительный эритематозный ответ, обусловленный цитокинами, формируется через несколько часов (время, необходимое для синтеза белка и привлечения других иммунных клеток).

Этиология аллергических крапивницы/АО многообразна (см. табл. 1). Кроме хорошо известных белковых препаратов и низкомолекулярных гаптенных, ограниченное количество ЛС представлено химическими веществами с так называемой функциональной многовалентностью. К ним относятся небелковые макромолекулы, имеющие в составе много повторяющихся эпитопов. Эти препараты, несмотря на их небольшой размер, могут перекрёстно связывать антитела и быстро вызывать немедленные реакции. Наиболее известными примерами служат синтетический полимер карбоксиметилцеллюлоза (стабилизирующий агент в инъекционных препаратах для внутримышечного введения) и соединения четвертичного аммония, используемые в качестве нервно-мышечных блокаторов при общей анестезии (сукцинилхолин и др.) [10].

При неиммунологических крапивнице/АО пусковые механизмы воспалительного каскада обусловлены прямой

дегрануляцией тучных клеток/базофилов за счёт лекарственной стимуляции мембранных рецепторов, связанных с G-белками или вследствие активации комплемента и образования таких его компонентов, как анафилотоксины C3a и C5a, которые в свою очередь вызывают высвобождение медиаторов из мастоцитов и базофилов [8]. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте (АСК), нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) и пиразолонам у больных острой крапивницей и АО при наличии перекрёстно-реактивного типа ответа на препараты разной химической структуры обусловлена ингибированием циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1). При этом симптомы у всех пациентов провоцируются сильными ингибиторами ЦОГ-1, а слабые ингибиторы, такие как парацетамол, приводят к развитию острой крапивницы и/или АО только у 25% больных, преимущественно в высоких дозах (≥ 1000 мг). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) обычно хорошо переносятся этими пациентами. Возможно и прямое воздействие НПВС на мембрану базофилов и мастоцитов с высвобождением различных медиаторов [7, 8, 11].

Изолированный АО развивается преимущественно по неиммунологическому пути и подразделяется на две основные формы: обусловленную избыточным накоплением брадикинина и опосредованную медиаторами тучных клеток/базофилов («гистаминовый» АО). Патогенез и триггеры АО, связанного с прямой дегрануляцией мастоцитов/базофилов, аналогичны таковым при неиммунологической крапивнице. Известен и другой общий механизм, объединяющий неаллергическую крапивницу и изолированный АО, — это ингибция ЦОГ-1 неселективными НПВС и АСК.

Описано развитие АО кожи и тонкого кишечника на фоне лечения блокаторами кальциевых каналов разных групп, такими как амлодипин, нифедипин, дилтиазем и верапамил; однако патогенез этого варианта АО остаётся неясным. Кроме того, изолированный АО могут вызывать сиролimus, эверолимус, амиодарон, метопролол, респеридон, пароксетин, этанерцепт и другие биологические агенты, при этом убедительных доказательств IgE-зависимой аллергии к ним не получено [7, 8, 10, 11].

Брадикининовый АО чаще индуцирован ИАПФ, но может быть связан с иными ЛС: блокаторами рецепторов ангиотензина-II (лозартан, валсартан и др.), гипогликемическими препаратами — ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин), селективным ингибитором ренина (алискирен). При АО, ассоциированном с ИАПФ и другими ЛС, происходит накопление брадикинина вследствие торможения его деградации. ИАПФ являются наиболее распространённой причиной АО среди экстренно госпитализированных больных (30–50% случаев). АО регистрируется у 0,1–0,7% пациентов, принимающих ИАПФ. Риск развития АО не зависит ни от препарата, относящегося к группе ИАПФ, ни от дозы ЛС [7, 10, 12, 13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Крапивница/АО IgE-зависимой природы у ранее несенсибилизированных лиц развиваются через 1–2 нед от начала применения ЛС. Неиммунологические реакции, а также введение аллергенного лекарства в уже сенсибилизированный организм вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов очень быстро — через 15–20 мин, иногда в течение 1–2 ч. Образующиеся волдыри могут быть разных размеров и сливаться в обширные поля с «географическими» контурами. При этом волдыри недолговечны и обычно проходят бесследно в течение 24 ч, но при продолжающемся воздействии ЛС появляются всё новые высыпания, также со временем исчезающие без трансформации в папулы, геморрагии и не оставляющие пигментации (рис. 1). Уртикарная сыпь всегда сопровождается зудом. При сочетании крапивницы с АО может наблюдаться отёк языка, губ или лица, а также других участков тела и слизистых. При массивной дегрануляции тучных клеток и вовлечении базофилов крови возможна трансформация крапивницы и АО в системную реакцию — анафилаксию.

Изолированный гистаминовый АО возникает в течение нескольких минут, реже — часов (как правило, в пределах шести), сопровождается лёгким или умеренным зудом, но может протекать и без него, так как локализуется в глубоких отделах дермы и гиподерме, где нет ирритантных рецепторов. Кожа над областью отёка обычно слегка гиперемизированная, иногда бледная, тёплая на ощупь. Излюбленные места локализации АО, связанного с дегрануляцией тучных клеток, — лицо, кисти, стопы, наружные половые органы, нередко вовлекаются различные слизистые. Обратное естественное развитие, как и при крапивнице, продолжается около 24 ч, но если отёк был массивным, то может замедляться до 36–48 ч. При этом варианте АО отмечается хороший ответ на глюкокортикостероиды (ГКС) и антигистаминные средства (АГС), под воздействием которых отёк может исчезать быстрее [3–5, 12, 13]. Если гистаминовый АО имеет рецидивирующее течение (например, при интермиттирующем приёме НПВС), то во время разных эпизодов возможно изменение локализации отёка, и могут дополнительно появляться уртикарные высыпания, не наблюдавшиеся ранее.

Брадикининовый АО в сравнении с гистаминовым характеризуется более выраженным поражением лица, губ, языка, глотки и гортани и более высоким риском прогрессирования; может представлять реальную угрозу для жизни вследствие асфиксии. Крапивница и зуд отсутствуют. Отёк бледный, плотный (рис. 2), медленно разрешающийся (от 24 до 72 ч и более), не отвечающий на терапию системными ГКС и АГС. ИАПФ способны вызывать отёк кишечника, поэтому внезапное появление боли в животе, диареи, тошноты и иногда рвоты у пожилых людей может быть связано с использованием препаратов этой группы. Следует подчеркнуть, что симптомы АО, вызванного



Рис. 1. Крапивница, вызванная препаратом «Темпалгин». Множественные волдыри разной величины на эритематозном фоне. (Фото из архива авторов).

Fig. 1. Urticaria caused by Tempalgin. Multiple weals of various sizes on an erythematous background. (Photo from the authors' archive).



Рис. 2. Брадикининовый ангиоотёк, вызванный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. (Фото из архива авторов).

Fig. 2. Bradykinin angioedema caused by ACE inhibitor. (Photo from the authors' archive).

ИАПФ, не возникают непосредственно после приёма препарата, как это бывает при воздействии лекарственных аллергенов или ЛС, вызывающих прямую дегрануляцию тучных клеток/базофилов. Симптомы могут появиться через несколько недель/месяцев/лет от начала приёма ИАПФ и повторяться с различной частотой — от нескольких раз в год до еженедельных эпизодов [3, 7, 10, 12, 13].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Сочетание крапивницы и АО — одно из самых частых проявлений ЛГЧ, и яркая клиническая картина в совокупности с анамнезом в большинстве случаев не вызывает затруднений в диагнозе. При изучении истории заболевания обращают внимание на острый или рецидивирующий характер симптомов и тип ЛС, подозреваемого в качестве причины (полноценный антиген, гаптен или неиммунологический триггер). Тщательно собирают семейный анамнез, что особенно важно при проведении дифференциального диагноза с НАО.

При объективном обследовании обращают внимание на признаки как крапивницы, так и отёка. При АО лица или языка необходима тщательная оценка проходимости дыхательных путей для исключения угрожающего жизни отёка и выбора тактики неотложной терапии. Свидетельством поражения верхних дыхательных путей служат стридор, изменение тембра голоса и охриплость, а также затруднения при глотании. Если при физикальном обследовании выявлен отёк языка, особенно его корня и мягкого нёба, то существует высокая вероятность развития АО гортани и дыхательных путей, что может потребовать неотложной интубации или крикотомии. Напротив, если в отёк вовлечены исключительно губы, интубация обычно не требуется [3, 7, 10, 12, 13].

При абдоминальной боли у пациента, принимающего ИАПФ, необходимо исключить висцеральный отёк: с этой целью в первую очередь используют неинвазивную визуализацию — ультразвуковое исследование и компьютерную томографию, которые в большинстве случаев помогают в диагностике, выявляя расширенные петли кишечника, утолщение складок слизистой оболочки, отёк брыжейки и свободную жидкость в брюшной полости. Реже прибегают к эндоскопическим методам.

Обязательны измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, аускультация лёгких. У больных с острым течением крапивницы и АО их сочетание с резким снижением артериального давления, бронхоспазмом, рвотой, болями в животе, позывами на дефекацию, мочеиспускание, кровянистыми выделениями из влагалища служат признаком анафилаксии [3, 4].

Крапивница/АО лекарственной природы иногда сопровождаются общими симптомами: субфебрильной лихорадкой, головной болью, миалгией в результате воздействия цитокинов воспаления. У пациентов с торпидным

течением болезни важно не пропустить наличие лимфаденопатии, спленомегалии, артрита, вовлечение других органов, поскольку крапивница/АО могут быть признаками системного процесса, обусловленного ЛГЧ (сывороточная болезнь, сывороточноподобный синдром, системный лекарственный васкулит). Необходимо ежедневное измерение температуры тела, в том числе мониторинг её колебаний в течение суток.

Лабораторные данные при крапивнице и АО лекарственного генеза неспецифичны: в крови могут наблюдаться лейкоцитоз с умеренным нейтрофилёзом, иногда умеренная эозинофилия, свидетельствующая о возможном участии IgE-опосредованных аллергических реакций. Для исключения системности процесса ЛГЧ и других причин крапивницы и АО проводят общий анализ мочи, биохимические исследования крови и другое обследование по показаниям.

Дифференциальный диагноз лекарственной крапивницы

Если лихорадка и другие общие симптомы персистируют, несмотря на отмену подозреваемого ЛС, и появились такие признаки, как лимфаденопатия, артриты, пятнисто-папулёзные, геморрагические или буллёзные высыпания, или наблюдаются гиперпигментация или иные необычные проявления, то необходимо проведение дифференциального диагноза с рядом заболеваний, как индуцированных ЛС, так и не связанных с ЛГЧ [10]:

- крапивницей как компонентом сывороточной болезни/сывороточноподобного синдрома и лекарственного васкулита;
- макулопапулёзной лекарственной экзантемой;
- многоформной эритемой;
- гипокомплементарным уртикарным васкулитом и другими иммунокомплексными поражениями мелких сосудов кожи;
- крапивницей как симптомом системных аутоиммунных или аутовоспалительных заболеваний.

Основные клинические и диагностические признаки различных проявлений ЛГЧ с вовлечением кожи, а также некоторых аутоиммунных или аутовоспалительных заболеваний, которые можно расценить как крапивницу, представлены в табл. 2. Следует помнить о кардинальных различиях острой лекарственной крапивницы с другими изолированными кожными поражениями при ЛГЧ — макулопапулёзной экзантемой и многоформной эритемой: уртикарные высыпания проходят бесследно, без шелушения и пигментации и никогда не эволюционируют в мишеневидные папулы или буллёзные элементы.

О развитии васкулита кожи обычно свидетельствует пальпируемая пурпура — слегка возвышающиеся геморрагические высыпания (ярко-красного или бордового цвета). Другой вариант представлен уртикарным васкулитом, который проявляется стойкими волдырями, сохраняющимися больше 24 ч с остаточной гиперпигментацией. Лекарственный

Таблица 2. Дифференциальный диагноз крапивницы. Основные клинические проявления при различных реакциях лекарственной гиперчувствительности и некоторых аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваниях (адаптировано из [1, 3–5, 10] с дополнениями)

Table 2. Differential diagnosis of urticaria. Main clinical manifestations in various drug hypersensitivity reactions and some autoimmune/autoinflammatory diseases (adapted from [1, 3–5, 10] with additions)

Клиническая форма	Хронология симптомов после повторной экспозиции лекарства	Основные клинические проявления
Крапивница	От минут до 6 ч Быстрая эволюция и исчезновение отдельных элементов (<24 ч)	Бледно-розовые (иногда яркие) зудящие волдыри, окружённые эритематозной каймой. Локализация: туловище, лицо или весь кожный покров. Нередко вовлечение слизистых (ангиоотёк)
Макулопапулёзная экзантема	От 6 до 72 ч Разрешение высыпаний 7–10 дней	Пятна, папулы, иногда сливающиеся. При инволюции нередки пигментация, шелушение. Локализация: туловище, конечности или диффузная сыпь
Многоформная эритема	От 24 до 48 ч Разрешение в течение 1–3 нед	Эритематозные папулы округлой формы с тёмным мишенеподобным центром. В центре очага могут быть везикула или пузырь. Локализация: чаще конечности, в том числе ладони, туловище. При инволюции может быть пигментация
Изолированный васкулит кожи	От 6–12 ч до 3–5 дней Разрешение в течение 2 нед	Пальпируемая пурпура — слегка возвышающиеся геморрагические высыпания, или <i>уртикарный васкулит</i> — стойкие волдырные высыпания, сохраняющиеся более 24 ч с остаточной гиперпигментацией
<i>Основные проявления при системных синдромах лекарственной аллергии</i>		
Сывороточная болезнь (сывороточноподобный синдром)	От 6–12 ч до 3–5 дней Разрешение при нетяжёлой форме в течение 2 нед	Распространённые высыпания: <i>стойкая крапивница</i> или <i>уртикарный васкулит</i> , или пятнисто-папулёзная сыпь, или пальпируемая пурпура. Лихорадка, лимфаденопатия, артралгии/артрит, миалгии, недомогание
Системный лекарственный васкулит	Постепенное развитие в течение 1–3 нед от начала приёма лекарственного средства (ЛС) Разрешение при нетяжёлых формах в течение 2–4 нед	Пальпируемая пурпура или петехиальная сыпь, или <i>уртикарный васкулит</i> . Субфебрильная лихорадка, недомогание, артралгии и миалгии. С разной частотой и интенсивностью поражаются почки (гломерулонефрит), лёгкие (альвеолярные геморрагии) и нервная система (нейропатия)
<i>Пятнисто-папулёзные или уртикарноподобные экзантемы, ассоциированные с аутоиммунными/аутовоспалительными заболеваниями</i>		
Ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых	Нет очевидной связи с приёмом ЛС	Быстро исчезающая лососево-розовая пятнисто-папулёзная или <i>уртикарноподобная</i> сыпь, появляющаяся одновременно с рецидивирующей лихорадкой. Сыпь преимущественно на туловище и конечностях, в том числе ладонях и подошвах, иногда затрагивает и лицо. Артралгии, миалгии, артрит, периартрит
Острая идиопатическая кожная красная волчанка	Нет очевидной связи с приёмом ЛС	Распространённая кореподобная экзантема, преимущественно на наружной поверхности рук и кистей. Типичны дебют болезни или обострение под влиянием ультрафиолетового излучения

аллергический изолированный васкулит кожи гистологически наиболее часто характеризуется как лейкоцитокластический вариант с поражением мелких сосудов [10]. Точно диагностировать васкулит можно только при помощи биопсии. Основными патоморфологическими критериями лейкоцитокластического васкулита служат наличие фибрина и воспалительного инфильтрата в стенке сосуда, а также лейкоцитоклазия (фрагментация нейтрофилов).

Лекарственный лейкоцитокластический васкулит кожи относится к доброкачественным заболеваниям,

и при ранней диагностике и своевременной отмене причинно-значимого препарата происходит выздоровление. Однако далеко не всегда лекарственный васкулит кожи бывает изолированным. Нередко при поражении сосудов кроме кожи вовлекаются и другие органы, что характерно для сывороточной болезни и иногда для сывороточноподобного синдрома, а также системного лекарственного васкулита (см. табл. 1 и 2).

В дифференциально-диагностический ряд с лекарственной крапивницей включают и васкулиты неизвестной

природы (вероятно, аутоиммунной), при которых ЛС служат триггерами наряду с другими факторами, а клиническая картина воспаления сосудов может проявляться не классической яркой пурпурой, а высыпаниями, похожими на стойкие волдыри, что может приводить к диагностическим ошибкам. К лейкоцитокластическим вариантам с иммунокомплексным поражением мелких сосудов кожи относятся гипокомплементарный уртикарный васкулит, IgA-опосредованный васкулит и криоглобулинемический васкулит.

Хорошо известно, что в настоящее время наблюдается высокий уровень потребления лекарств как вследствие врачебных назначений, так и в результате самолечения. При возникновении на фоне фармакотерапии симптомов, которые в том числе могут быть признаками нежелательных лекарственных реакций, врачи часто в первую очередь предполагают «модный» диагноз лекарственной аллергии, забывая о возможности простого совпадения приёма ЛС и манифестации другого заболевания, имитирующего кожные проявления ЛГЧ. Это касается дифференциально-диагноза крапивницы и сывороточноподобного синдрома с более редкими заболеваниями. В качестве примера можно привести системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых (см. табл. 2): для этих форм характерно хроническое рецидивирующее течение, «мимолётность» высыпаний, а при тщательном сборе фармакологического анамнеза с хронологическими сопоставлениями становится понятно, что обострение и затухание симптомов не связаны с назначением и отменой ЛС, в отличие от ЛГЧ.

Нельзя забывать и об острой ревматической лихорадке, при которой в некоторых случаях наблюдаются высыпания в виде кольцевидной эритемы, которую принимают за крапивницу. Так как у пациентов обычно наблюдается мигрирующий артрит с выраженным отёком суставов, нередко предполагается сывороточноподобный синдром. Но недавняя стрептококковая инфекция в анамнезе (ангина), повышенные значения специфических серологических тестов позволяют поставить правильный диагноз. Правда, если ангину лечили антибиотиками, то следует учитывать возможность развития сывороточноподобного синдрома.

У детей и молодых взрослых, кроме того, требуются включения различные редкие аутовоспалительные синдромы, при которых присутствуют высыпания (уртикарные или макулопапулёзные), лихорадка и артриты [4, 5]. Однако, в отличие от ЛГЧ, прекращение действия ЛС не приводит к выздоровлению. В случаях хронических рецидивирующих заболеваний требуется дальнейшее углубленное обследование.

Следует также остановиться на дифференциальном диагнозе лекарственно-индуцированной крапивницы с состоянием, которое называют «синдром контактной крапивницы — белкового контактного дерматита». Аллергический белковый контактный дерматит, как следует

из его названия, индуцирован протеинами, в отличие от классического варианта, вызываемого низкомолекулярными веществами — гаптенами. Клинически он характеризуется типичными для аллергического контактного дерматита морфологическими элементами: отёчной эритемой, папулами, везикулами, а при хроническом течении появляются лихенизация, трещины, шелушение. При рецидивах, связанных с непреднамеренной провокацией белковым контактным аллергеном, симптомы дерматита развиваются быстро — уже через несколько минут, что роднит его с крапивницей. Примечательно, что белковый контактный дерматит и дебютировать может с картины контактной крапивницы, т.е. с волдырных высыпаний в месте воздействия протеина; иногда в начале болезни наблюдаются только выраженный местный отёк и яркая эритема, сопровождаемая сильным зудом, а затем при отсутствии элиминации аллергена происходит трансформация в локальный экзематозный процесс [14].

Механизмы развития белкового контактного дерматита до конца не ясны, предполагается вовлечение IgE-зависимой аллергии, Т-клеточной гиперчувствительности и/или замедленных реакций, опосредованных IgE-несущими клетками Лангерганса. Атопия в анамнезе выявляется у 56–68% пациентов с белковым контактным дерматитом. Чаще такой вариант контактного дерматита наблюдается как профессиональное заболевание у лиц, контактирующих с белками пищи, латекса, растений, протеинами животных и др. В то же время причинами могут быть и топические лекарственные препараты, содержащие белки различного происхождения. В случае проникновения белкового аллергена любым способом в кровотоки развивается системный дерматит, или генерализованная крапивница, в редких случаях — анафилаксия. При этом высыпания по внешнему виду могут быть ближе к папулам, чем к волдырям, а инволюция элементов сыпи происходит медленнее, чем при классической крапивнице (рис. 3).

Ещё одной дифференциально-диагностической проблемой является разграничение острой лекарственной крапивницы и триггерного действия ЛС при хронических заболеваниях различной природы, вовлекающих кожу (см. табл. 1). В первую очередь, речь идёт о спонтанной хронической крапивнице и АО с обострениями, индуцированными АСК и НПВС. На протяжении последних сорока лет в ряде исследований, основанных на достаточной доказательной базе, было показано, что АСК, НПВС и реже пиразолонны могут быть триггерным фактором у 10–30% больных хронической крапивницей и АО. Длительное время эта форма называлась аспириновой хронической крапивницей и АО, однако было обнаружено, что для данного заболевания характерна широкая перекрёстная реактивность с неселективными НПВС-ингибиторами и ЦОГ-1, ЦОГ-2. Именно поэтому в настоящее время нередко стал использоваться новый термин — НПВС-индуцированное кожное заболевание (nonsteroidal anti-inflammatory

drugs-exacerbated cutaneous disease) [11]. При этом заболевании выраженность реакции на АСК и неселективные НПВС характеризуется дозозависимостью; кроме того, большинство пациентов хорошо переносят избирательные ингибиторы ЦОГ-2. Неиммунологическая гиперчувствительность к АСК и НПВС наблюдается не только у больных спонтанной хронической крапивницей, но описана также и при других видах крапивницы, например при холинергической форме. Пациенты с аспириновой спонтанной хронической крапивницей периодически отмечают появление высыпаний вне очевидной связи с какими-либо триггерами, но после употребления АСК и НПВС наблюдается обострение заболевания: увеличивается количество волдырей и их размеры, может возникать отёк языка, губ или лица, а также других участков тела. Иногда дополнительно (и впервые в жизни) появляется одышка, свистящее дыхание, чувство стеснения в груди и крайне редко развивается анафилактический шок.

Симптомы крапивницы и АО возникают обычно через 30 мин–6 ч после приёма НПВС, хотя описаны и немедленные (в течение 15 мин) и поздние (более 6 ч) реакции. Кожные высыпания, как правило, исчезают в течение нескольких часов, но могут сохраняться до нескольких дней. Выраженность обострения зависит от принятой дозы препарата и тем тяжелее, чем активнее течение болезни: в периоды ремиссии или на фоне терапии хронической крапивницы и АО проявления ЛГЧ незначительны или могут вообще отсутствовать.

При мастоцитозе и всех вариантах синдрома активации тучных клеток (см. табл. 1) в качестве триггеров появления уртикарной сыпи и АО описаны лекарственные гистаминолибераторы: наиболее часто морфин, кодеин и другие опиаты, ванкомицин, АСК, НПВС, йод-содержащие рентгеноконтрастные средства (й-РКС), миорелаксанты.

Диагностика патологии тучных клеток требует мультидисциплинарного подхода, для консультации таких пациентов следует привлекать специалистов дерматологов, гематологов, аллергологов-иммунологов. Разработаны алгоритмы диагностики этих состояний, основанные на оценке клинических признаков, определении уровня триптазы сыворотки и исключении вторичного синдрома гиперактивации тучных клеток (IgE-опосредованной аллергии и других состояний гиперчувствительности). Стойкое повышение уровня триптазы более 20 нг/мл служит одним из критериев диагностики мастоцитоза и синдромов активации тучных клеток (первичного и идиопатического). Концентрация триптазы обычно достигает высоких значений (более 200 нг/мл) при агрессивном течении системного мастоцитоза. У взрослых пациентов для подтверждения кожной формы мастоцитоза проводится биопсия кожи, а при симптомах системного мастоцитоза и для верификации первичного синдрома активации тучных клеток — стерильная пункция и иммуногенетическое исследование с целью выявления клональности мастоцитов [9].



Рис. 3. Белковый аллергический контактный системный дерматит, вызванный пчелиным ядом в составе средства «Бальзам Софья». Втирание применялось вдоль позвоночника в области нижнего грудного отдела и крестца, где наблюдаются наиболее выраженные сливные высыпания. В анамнезе — контактная крапивница при использовании мази «Апизартрон», также содержащей пчелиный яд. (Фото из архива авторов).

Fig. 3. Protein allergic contact systemic dermatitis caused by bee venom in medicine «Sofya Balm». Rubbing was applied along the spine in the lower thoracic region and the sacrum, where the most pronounced confluent rashes are observed. She has a history of contact urticaria when using «Apizartron» ointment, which also contains bee venom. (Photo from the authors' archive).

Диагностика и дифференциальный диагноз изолированного ангиоотёка

При изолированном АО в первую очередь необходимо определить его вариант — гистаминовый (т.е. связанный с дегрануляцией тучных клеток) или брадикининовый. Картина брадикининового отёка далее требует его дифференциации на АО, вызванный ИАПФ, но без фоновых нарушений содержания или функции комплемента, и на НАО или ПАО, т.е. формы, обусловленные патологией системы комплемента (см. табл. 1; табл. 3).

При разграничении гистаминового и брадикининового АО обращают внимание на совокупность признаков, более характерных для того или иного типа. Уртикарные элементы сыпи не свойственны брадикининовому АО. Изолированные отёки мочек ушей почти исключительно встречаются при гистаминовом варианте. Напротив, боли в животе, связанные с отёком стенок кишечника, наиболее характерны для НАО, но могут отмечаться и при АО, обусловленном ИАПФ, у пациентов без нарушения в системе

Таблица 3. Диагностические различия между типами ангиоотёка (адаптировано из [6, 7, 12])**Table 3.** Diagnostic differences between types of angioedema (adapted from [6, 7, 12])

Тип ангиоотёка	Основные лекарства-триггеры	Семейный анамнез рецидивирующих ангиоотёков и/или абдоминальной боли/асфиксии	Сочетание с крапивницей	Концентрация С1-ингибитора	Функция С1-ингибитора	Концентрация С4
Гистаминовый	Антибиотики, НПВС, опиаты, й-РКС, декстраны, миорелаксанты и др.	-	Характерно	Норма	Норма	Норма
АО-ИАПФ	ИАПФ	-	Нехарактерно	Норма	Норма	Норма
НАО тип I	ИАПФ, эстрогены (+)	++	Нехарактерно	Низкая	Снижена	Низкая
НАО тип II	ИАПФ, эстрогены (+)	++	Нехарактерно	Норма или высокая	Снижена	Низкая
НАО с нС1инг	ИАПФ, эстрогены (++)	++	Нехарактерно	Норма	Норма	Норма
ПАО тип I и II	ИАПФ, эстрогены (+)	-	Нехарактерно	Низкая	Снижена	Низкая

Примечание. «+» — часто или типично; «++» — очень часто или очень типично; «-» — редко или необычно. АО — ангиоотёк; АО-ИАПФ — ангиоотёк, вызываемый ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; й-РКС — йодсодержащие рентгеноконтрастные средства; НАО — наследственный ангиоотёк; нС1-инг — нормальное содержание ингибитора 1-го компонента комплемента; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ПАО — приобретённый ангиоотёк; С1 и С4 — 1-й и 4-й компоненты комплемента.

Note: “+” — often or typical; “++” — very often or very typical; “-” — rare or unusual. AO — angioedema; АО-ИАПФ — angioedema caused by angiotensin converting enzyme inhibitors; й-РКС — iodine-containing radiopaque agents; НАО — hereditary angioedema; нС1-инг — normal content of the inhibitor of the 1st component of the complement; НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ПАО — acquired angioedema; С1 и С4 — 1st and the 4th complement components.

комплемента, однако при этом отличаются меньшей интенсивностью. Гистаминовый АО в типичных случаях генерируется быстро, достигая максимума через 30–60 мин, сопровождается ощущением покалывания или умеренного зуда, в большинстве случаев проходит в течение 12–24 ч и хорошо отвечает на лечение глюкокортикостероидами (ГКС) и АГС. Брадикиновый АО, связанный с приёмом ИАПФ, развивается более медленно, доходя до пика в среднем в течение 6 ч, но может затягиваться и до 24 ч. При этом выраженный отёк гортани может сформироваться достаточно быстро, значительно раньше, чем в области мягких тканей. Разрешение брадикиновых отёков медленное (от 24 до 72 ч и более), и нет эффекта от системных ГКС и АГС [6, 7, 12, 13].

Говоря о дифференциации в группе брадикиновых АО, важно ещё раз подчеркнуть, что ИАПФ и некоторые другие ЛС могут служить триггерами НАО и ПАО, т.е. проявить дефицит С1-ингибитора или нарушение его функции. При этих вариантах АО наблюдается базовое увеличение уровня брадикинина, который возрастает в ещё большей степени при воздействии ряда препаратов. К наиболее частым провокаторам относятся ИАПФ, но могут быть и иные ЛС, являющиеся причинами изолированного брадикинового АО у пациентов без исходных нарушений в системе комплемента (см. табл. 1). У женщин при НАО с нормальным содержанием С1-ингибитора (прежнее

название — НАО III типа) дебют или обострение заболевания отмечается на фоне применения эстрогенсодержащих препаратов.

Известно, что у больных НАО I–II типа механические травмы часто приводят к приступам АО, однако бывают ситуации, когда обострение заболевания после стоматологических манипуляций ошибочно принимают за проявление лекарственной аллергии к местным анестетикам. При проведении дифференциального диагноза гистаминового и брадикининового АО следует учитывать, что у больных НАО возможно развитие такого феномена, как маргинальная эритема — не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов–двух суток. Подобные симптомы могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться предвестниками АО [6]. Маргинальную эритему иногда принимают за крапивницу.

Приступ ПАО может быть спровоцирован ИАПФ и, реже, эстрогенами. I тип ПАО чаще встречается при лимфопролиферативных заболеваниях, когда происходит постоянная активация классического пути комплемента с избыточным потреблением С1-ингибитора и последующим его истощением. II тип ПАО связан с образованием аутоантител к С1-ингибитору (отмечается при аутоиммунных заболеваниях) [7].

Для диагностики разных вариантов АО анализируют клинические признаки, личный и семейный анамнез пациента, фоновые заболевания и такие лабораторные показатели, как количество и функция С1-ингибитора, а также содержание С4 (см. табл. 3). При лекарственном АО как самостоятельном заболевании, включая обусловленный любыми ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина, регистрируют нормальные уровни С1-ингибитора и С4. Изолированный лекарственный АО дифференцируют также с идиопатическими формами — гистаминовой и брадикининовой. Идиопатический АО является диагнозом исключения, анализируется возможность действия любых других (не считая лекарств) триггеров.

Кроме того, как показывает практика многих отечественных и зарубежных клиник, в ряде случаев происходит неверная диагностика лекарственного АО при «совпадающих ситуациях», когда пациент принимает ЛС для лечения какого-либо хронического или острого заболевания, и в то же время у него имеется патология, при которой тканевый отёк — это одно из её проявлений. Примерами подобной патологии служат:

- контактный дерматит (простой и аллергический);
- локальная инфекция (фурункул, флегмона, острый гландулярный хейлит, ячмень);
- рожистое воспаление;
- синдром верхней полой вены;
- сердечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- гипотиреоз;
- иные болезни, сопровождающиеся отёками.

Необходимо также учитывать, что АО в сочетании с высокой эозинофилией может быть признаком паразитарной инвазии, манифестирующей воспалительным тканевым отёком (например, при трихинеллёзе), проявлением гиперэозинофильного синдрома, а также синдрома Глейча (эпизодический ангиоотёк с эозинофилией, рассматриваемый в настоящее время как вариант гиперэозинофильного синдрома) [4, 5].

Специфическая диагностика лекарственной гиперчувствительности у больных лекарственно-индуцированными крапивницей и ангиоотёком

Для этиологической диагностики лекарственной крапивницы и АО используются стандартные методы, принятые в аллергологии: анализ данных фармакологического и аллергологического анамнеза, кожные и провокационные пробы и методы лабораторной диагностики, которые с позиций безопасности для пациента позиционируются как предпочтительные исследования в сравнении с тестами *in vivo* [3, 10, 15, 16].

В большинстве случаев достаточно данных анамнеза и эффекта элиминации: после отмены причинно-значимого препарата и исключения последующего приёма ЛС

с перекрёстной реактивностью симптомы крапивницы и АО не рецидивируют. Сложнее ситуация с ИАПФ, так как эффект их элиминации может наступать замедленно, что обусловлено особенностями патогенеза этого варианта АО. Так, в одном из длительных исследований показано, что более чем у 80% пациентов в течение первого месяца после отмены ИАПФ наблюдались рецидивы АО, а в отдельных случаях симптомы возникали повторно на протяжении 6 мес и более [17]. Однако в ситуации, когда эпизоды отёков повторяются нескольких недель или месяцев в отсутствие приёма препарата, не исключается, что болезнь или вообще не связана с ИАПФ, или эти ЛС явились триггерами для манифестации других форм брадикининового АО.

В настоящее время разработан ряд тестов *in vitro* для диагностики лекарственных аллергических реакций I типа и неиммунологической гиперчувствительности. При немедленной аллергической ЛГЧ определяют IgE к некоторым ЛС и их метаболитам (в основном к пенициллинам), используют разные модификации теста активации базофилов при IgE-опосредованной аллергии и неиммунологической гиперчувствительности. Проведение этих исследований возможно в отдельных высокоспециализированных клиниках и лабораториях, однако их чувствительность и специфичность экспертами оценивается неоднозначно, и поэтому они пока не рекомендованы для широкого использования. Определение специфических IgE к нативным лекарственным молекулам обладает низкой чувствительностью и в большинстве случаев неинформативно (отрицательный результат не может свидетельствовать об отсутствии аллергии) [3, 8, 10, 11, 15].

В условиях реальной клинической практики, если причина крапивницы и АО не была достоверно установлена (что бывает при развитии болезни на фоне полипрагмазии), но эти препараты необходимы для постоянного приёма или могут понадобиться в будущем, и их нельзя заменить ЛС другого строения или механизма действия, то после выздоровления пациенту рекомендуют специфические лекарственные кожные тесты и/или провокационные пробы. Предпочтительно проводить тестирование с ЛС через 4–6 нед после перенесённой острой реакции, так как в это время наблюдается наиболее высокая чувствительность проб, но положительные результаты можно получить и спустя несколько месяцев и даже лет [1, 3, 10, 15].

Кожные тесты для диагностики немедленной лекарственной аллергии относятся к двум видам: *prick*-тест, или тест уколом, и внутрикожный тест. Обязательно учитываются противопоказания, анализируется приём лекарств, которые снижают реактивность кожи и приводят к ложноотрицательным результатам. Кожные пробы применяются для доказательства иммунологической реакции на определённые ЛС, просты в исполнении и недороги. Но такие их достоинства, как лёгкость техники выполнения и малозатратность, нивелируются недостатками, главными из которых являются низкая чувствительность

и специфичность проб с большинством ЛС. Многие ЛС могут вызывать ирритативный эффект (неспецифическое раздражение кожи, проявляющееся гиперемией/эритемой), особенно при внутрикожном введении неразведённых растворов. Поэтому для кожных проб используются неирритативные концентрации ЛС [15, 16, 18].

Следует подчеркнуть, что кожные пробы может проводить только специалист аллерголог-иммунолог (или обученная медицинская сестра под контролем врача)



Рис. 4. Кожные пробы с левофлоксацином. Prick-тест с цельным раствором (5 мг/1 мл) сомнительный. Внутрикожный тест в разведении 1:100 объёмом 0,02 мл: через 20 мин появился гигантский волдырь с псевдоподиями, рассосавшийся в течение 1 ч. На протяжении суток после внутрикожного теста поздней кожной реакции и системных клинических проявлений не было. Внутрикожный тест расценён как ложноположительный, отражающий неиммунологическую либерацию медиаторов из тучных клеток кожи. Провокационный дозируемый внутривенный тест с левофлоксацином на следующий день — отрицательный. Обследование проводилось перед операцией эндопротезирования тазобедренного сустава. В анамнезе пациентки анафилаксия при введении пенициллина, крапивница при лечении азитромицином. Левофлоксацин до проведения кожного теста не использовался. После обследования пациентка получала левофлоксацин в послеоперационном периоде без реакций гиперчувствительности. (Фото из архива авторов).

Fig. 4. Skin tests with levofloxacin. Prick test with whole solution (5 mg/1 ml) is doubtful. IT at a dilution of 1:100 with a volume of 0.02 ml: after 20 minutes, a giant weal with pseudopodia appeared, which resolved within 1 hour. During the day after IT there were no late skin reactions and systemic clinical manifestations. IT was regarded as false positive, reflecting non-immunological liberation of mediators from skin mast cells. Provocation dosed intravenous test with levofloxacin the next day is negative. The examination was carried out before the operation of coxal arthroplasty. The patient had a history of anaphylaxis while using penicillin, urticaria during treatment with azithromycin. Levofloxacin was not used prior to the skin test. After the examination, the patient received levofloxacin in the postoperative period — hypersensitivity was not observed. (Photo from the authors' archive).

в условиях аллергологического кабинета после подписания информированного согласия пациентом. Тест уколом при учёте противопоказаний достаточно безопасен, а внутрикожный тест в редких случаях способен приводить к фатальным последствиям (особенно при анамнезе немедленной аллергии к бета-лактамам), поэтому его рекомендуется выполнять в стационаре [3].

При тесте уколом и внутрикожном тесте положительный ответ в виде волдыря и гиперемии, появляющийся в течение 15–20 мин, указывает на присутствие специфического к лекарству IgE на тучных клетках пациента и подтверждает реакцию I типа. Однако надо иметь в виду, что кроме простого ирритативного эффекта, который может быть вызван любым препаратом, ряд ЛС (например опиоиды, фторхинолоны и ванкомицин) индуцирует неиммунологическое (т.е. без участия антител изотипа IgE) высвобождение медиаторов тучных клеток кожи и приводит к развитию классического волдыря с псевдоподиями и выраженной гиперемией (рис. 4), особенно при внутрикожном тесте [10]. При этом проявлений крапивницы/АО в процессе провокационного тестирования и последующего терапевтического применения препарата не наблюдается.

При кожном тестировании с ЛС используется нативная (неметаболизированная) форма препарата, что может выявить аллергию только у части пациентов. Для большинства ЛС не определён полный спектр метаболитов и промежуточных форм, которые стимулируют развитие аллергии, а реагенты для проб отсутствуют. Пенициллин является единственным исключением из этого правила: для него были охарактеризованы метаболиты и комплексы метаболит–белок, необходимые для наиболее полного выявления пациентов с аллергией. Однако диагностические аллергены с этими детерминантами недоступны для клинической практики в большинстве стран. В то же время тест уколом и внутрикожный тест с нативным пенициллином (особенно бензилпенициллином) обладают высокой чувствительностью и «отрицательной прогностической ценностью», т.е. при негативном результате проб немедленные аллергические реакции в клинической ситуации развиваются крайне редко [10].

Кроме пенициллина, определён ещё ряд ЛС с нативной (неметаболизированной) формой, с которыми кожные тесты оказались информативны для диагностики немедленной аллергии [10, 15]:

- другие бета-лактамы (цефалоспорины и имипенем);
- нервно-мышечные блокаторы и синие красители, используемые для локализации лимфатических узлов во время операции;
- карбоплатин и другие препараты платины;
- пиразолы, такие как метамизол;
- местные анестетики;
- тиобарбитураты (например, тиопентал натрия);
- лечебные моноклональные антитела.

Начинают тестирование с теста уколом, при отрицательных или сомнительных результатах переходят на внутрикожный тест, характеризующийся большей чувствительностью (но меньшей специфичностью). Для теста уколом и внутрикожного теста используют стерильные растворы ЛС. В типичных случаях кожная реакция возникает через 15–20 мин, но бывает и более медленное развитие волдыря и эритемы — в течение 1 ч. При внутрикожном введении ЛС иногда на протяжении 2–6 ч формируется папула, вероятно, отражающая позднюю фазу IgE-зависимой аллергии, обусловленной вторичными эффекторными клетками — эозинофилами и нейтрофилами. Развитие папулы спустя 24–72 ч характерно для замедленной Т-клеточной гиперчувствительности. Немедленный ответ (в течение 1 ч) свидетельствует о IgE-опосредованной аллергии при условии использования нераздражающих концентраций препарата. Отрицательный результат не исключает аллергию, так как у пациента может быть иммунологическая реакция на метаболиты ЛС. Другими словами, в условиях клинической ситуации при лечении данным препаратом нельзя полностью исключить возникновение реакции, индуцированной связыванием лекарства с IgE. Кожные пробы также могут быть ложноотрицательными, если они проводятся слишком рано после острой аллергической реакции.

Провокационный дозируемый тест (ПДТ) заключается во введении постепенно повышающихся доз подозреваемого препарата и основан на том принципе, что для появления симптомов необходимо определённое количество ЛС. Распространена точка зрения, что ПДТ служит золотым стандартом в диагностике ЛГЧ, когда все возможные исследования (кожные и лабораторные тесты) были проведены, но причина осталась неясной [1, 3, 15]. Однако для широкой аллергологической практики информативные специфические лабораторные исследования не доступны, а кожные тесты со многими ЛС характеризуются низкой специфичностью и чувствительностью, в том числе и потому, что с их помощью возможно диагностировать только иммунологические реакции. В случаях неиммунологической ЛГЧ кожные пробы не применяются, поэтому специфическую диагностику ЛГЧ сразу начинают с ПДТ, если для этой цели недостаточно данных анамнеза [1, 10]. При аллергии, которую не удалось доказать с помощью кожных проб, достоинством ПДТ является возможность подтверждения или исключения реакции на метаболиты лекарственного вещества, так как в кожных тестах определяется иммунологический ответ на нативный препарат.

Существуют общепринятые показания, противопоказания и ограничения для проведения ПДТ, описаны также причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов [1, 10, 15, 16].

Основные показания при крапивнице и АО:

- исключение ЛГЧ при сомнительных (нечётких) данных анамнеза;

- исключение перекрёстной реактивности препаратов, близких по структуре/действию к лекарствам, ранее вызывавшим у пациента проявления ЛГЧ;
- доказательство безопасности препаратов, фармакологически и/или структурно не связанных с лекарствами, ранее вызывавшими у пациента истинные проявления ЛГЧ; особенно актуально для больных с тревогой и депрессией.

Безусловно, любое тестирование с ЛС *in vivo*, включая ПДТ, выполняется при строгом обосновании необходимости применения подозреваемого препарата в настоящее время или в будущем. ПДТ не проводится при убедительных данных анамнеза, свидетельствующих о ЛГЧ, а также при положительных кожных тестах, специфичность которых не вызывает сомнения.

Противопоказания для проведения ПДТ при немедленной ЛГЧ [1, 10]:

- крапивница и АО как проявление анафилаксии (в редких случаях возможна дозированная провокация после анализа соотношения риск/польза);
- подозреваемый препарат вряд ли понадобится в будущем, и существуют структурно отличные альтернативные ЛС;
- тяжёлая или неконтролируемая сопутствующая патология и беременность; к исключению относятся ситуации, когда назначение ЛС требуется по жизненным показаниям.

Отметим несколько важных моментов. Во многих случаях ПДТ применяется не столько для подтверждения, сколько для исключения ЛГЧ, т.е. тогда, когда возникновение лекарственно-индуцированной реакции маловероятно. Отрицательные результаты ПДТ позволяют убедить и пациента, и направившего его врача в безопасности лечения подозреваемым ЛС, в возможности использования местной анестезии, проведении необходимого рентгеноконтрастного исследования, а также в отсутствии перекрёстных реакций с лекарствами другого класса (или даже в пределах одной группы, но с отличающейся фармакологической структурой: например, бета-лактамы с разными боковыми цепями) и т.д. ПДТ выполняется под тщательным наблюдением врача-аллерголога после подписания информированного согласия пациентом и только в стационаре, где есть возможность оказания немедленной помощи и интенсивной терапии при необходимости.

Основными причинами ложноотрицательных результатов ПДТ являются [1, 10]:

- тестирование на фоне приёма противоаллергических препаратов, отмена которых невозможна;
- сложность или нереальность моделирования воздействия кофакторов ЛГЧ, таких как вирусная инфекция, лихорадка, ультрафиолетовое излучение, физическая нагрузка и пр.;
- экспозиция испытуемого лекарства и/или последующее наблюдение недостаточно продолжительны;

- слишком короткий или слишком длинный интервал времени, прошедший после перенесённой реакции ЛГЧ;
- недостаточная провокационная доза лекарства;
- развитие эффекта десенситизации в процессе ПДТ.

Выполнение ПДТ [1, 10]. В качестве агентов для провокации обычно используются коммерческие препараты для лечения, так как нет стандартизированных лекарственных форм для ПДТ. Следует отдавать предпочтение тем лекарственным формам, где не содержатся ингредиенты, которые сами могут вызывать гиперчувствительность (желатин, лактоза и др.), а также не рекомендуется использовать комбинированные ЛС (например, амоксициллин + клавулановая кислота или артикаин с эпинефрином).

В целях безопасности больного предпочтительно начинать исследование с минимально низких доз, перорально, однако если предполагаемый «виновник» ранее применялся парентерально и будет использоваться тем же способом в дальнейшем, то заканчивают ПДТ в максимально приближённых к естественной экспозиции условиях.

Пациентам с болезненным состоянием тревоги и другими субъективными реакциями, которые были расценены какими-либо специалистами как «лекарственная аллергия» и послужили основанием для направления к аллергологу с целью диагностики ЛГЧ, провокационные тесты проводятся в условиях плацебо-контроля. Это необходимо для исключения ложноположительного результата у пациентов с особым типом личности и непреднамеренными невротическими реакциями на приём различных ЛС, возникающими нередко как «страх ожидания» после пугающего опыта предшествующего лечения, завершившегося развитием или истинной ЛГЧ, или другими выраженными побочными эффектами. Реакция, вызванная плацебо, убеждает клинициста и пациента в том, что предыдущий ответ не был связан с подозреваемым лекарством (одним или несколькими). Как правило, после входного провокационного теста с плацебо и психотерапевтической беседы с пациентом дальнейшее постепенное ступенчатое наращивание дозы необходимого ЛС проходит без осложнений.

К часто применяемым стандартизированным протоколам относятся ПДТ с АСК, местными анестетиками и бета-лактамами антибиотиками [1, 10, 11, 16].

ЛЕЧЕНИЕ

В первую очередь требуется отмена причинно-значимого препарата, а в случае необходимости — его замена на ЛС, не обладающее перекрёстной реактивностью, т.е. не имеющее общих антигенных детерминант при IgE-зависимой аллергии или не влияющее аналогичным образом на неиммунологические механизмы ЛГЧ (например, исключаются сильные неселективные ингибиторы ЦОГ-1 при аспириновой/НПВС-зависимой неаллергической крапивнице или любой ИАПФ, если один из них вызвал АО).

Купируют проявления крапивницы и ассоциированного с ней АО в соответствии с общими принципами лечения этих заболеваний [3, 4]. Препаратами первого ряда обычно позиционируются АГС, которые могут применяться в виде монотерапии при нетяжёлых формах, не угрожающих жизни. Этого лечения бывает вполне достаточно, так как сама отмена «виновного» ЛС уже даёт эффект. Наиболее безопасно использование АГС II поколения внутрь в возрастных терапевтических дозах.

При генерализованной крапивнице в сочетании с АО применяют более интенсивное лечение АГС. Для быстрого начала действия назначают препараты I поколения парентерально (клемастин или хлоропирамин). Учитывая разнообразные побочные эффекты этих ЛС, после купирования наиболее острых проявлений переходят на АГС II поколения.

При тяжёлом течении заболевания, по аналогии с анафилаксией, назначают системные ГКС внутривенно капельно [4]. Доза ГКС подбирается индивидуально и зависит от исходной тяжести клинических проявлений и ответа на терапию. Следует учитывать, что тяжёлое течение крапивницы в сочетании с АО может быть проявлением анафилаксии, при которой препаратом первого ряда является эпинефрин. Если у пациента имеются симптомы АО гортани, то эпинефрин применяется, даже если нет признаков вовлечения других систем и гипотонии. Раствор эпинефрина (адреналин) в концентрации 1 мг/мл вводится внутримышечно в середину переднелатеральной поверхности бедра в дозе 0,01 мг/кг, максимум 0,5 мг для взрослых и 0,3 мг для детей. В случае развития АО в области гортани при неэффективности консервативной терапии рекомендуется экстренная интубация или трахеостомия [3, 4].

Терапия изолированного АО зависит от патогенетического варианта. Гистаминовый АО лечится по тем же принципам, что и крапивница, а при отёке гортани пациента сразу ведут как больного анафилаксией, вводя в первую очередь эпинефрин внутримышечно, при необходимости инъекции повторяют каждые 5–15 мин. У пациентов с АО верхних дыхательных путей в случае неэффективности АГС и ГКС в urgentных ситуациях бывает сложно исключить НАО или ПАО, поэтому рекомендуется ввести свежемороженную плазму крови (в ней содержится С1-ингибитор) [3, 6, 12]. При дальнейшем нарастании АО гортани требуется интубация или трахеостомия.

Что касается острого лекарственного АО, связанного с нарушением деградации брадикинина (см. табл. 1), то подходы к его терапии до настоящего времени не определены. Распространена точка зрения, что ГКС и АГС неэффективны, так как при этой форме АО отсутствуют медиаторы воспаления, на которые влияют препараты для лечения аллергии. Предполагается, что обычно наблюдаемое постепенное улучшение при АО, вызванном ИАПФ, наступает не благодаря действию ГКС и АГС, а связано с отменой причинно-значимого препарата. При отсутствии

улучшения возможно введение замороженной плазмы, так же как при НАО или ПАО. При тяжёлом течении лекарственного брадикининового АО (например, в области гортани или с абдоминальным вовлечением) в небольших группах исследовалось применение антагониста рецепторов брадикинина, ингибитора калликреина, а также введение С1-ингибитора. Данные об эффективности этих препаратов неоднозначны, и при наличии показаний наиболее важным вмешательством является обеспечение проходимость дыхательных путей. Хотя фатальные исходы при АО, связанном с ИАПФ, описаны, однако они наблюдаются очень редко [12, 13].

Если ЛС был спровоцирован рецидив (приступ) АО у больных с известным диагнозом НАО, то терапия обострения проводится в соответствии с клиническими рекомендациями [6].

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо внести в медицинские документы пациента клинический диагноз и информацию об имеющейся у него ЛГЧ, возможной перекрёстной реактивности и рекомендации об адекватной замене причинно-значимого препарата на другие, более безопасные ЛС [3]. Очень важно образование больного и его родственников.

При IgE-опосредованной крапивнице и АО в случаях необходимости повторного курса лечения или постоянной терапии самый простой вариант дальнейшей тактики ведения пациента с подтверждённой ЛГЧ — принимать неродственное ЛС, которое безопасно и эффективно. Однако методы лечения второго ряда могут иметь собственные риски, такие как токсичность и более высокие затраты. Аллергия к пенициллину хорошо иллюстрирует эти проблемы. Пациентам с таким диагнозом обычно назначают не бета-лактамы антибиотики, которые могут быть более дорогими, вызывают серьёзные побочные эффекты, а в некоторых случаях они и менее эффективны. Больные, как правило, принимают хинолоны, макролиды или ванкомицин, но использование этих антибиотиков широкого спектра действия способствует развитию и распространению антибиотикорезистентности [10, 19].

При аллергии к пенициллинам в недавнем прошлом рекомендовалось исключение всех бета-лактамов антибиотиков или по меньшей мере цефалоспоринов. Однако в настоящее время этот подход изменился: было обнаружено, что перекрёстными антигенами могут быть боковые цепи пенициллинов и цефалоспоринов, а не бета-лактамовое кольцо. Показано, что при необходимости лечения ЛС близкой химической структуры возможен тщательный его подбор с помощью кожных проб и/или ПДТ, и это касается не только бета-лактамов [10, 19].

Если диагностирована IgE-опосредованная аллергия к определённому НПВС, пациент может безопасно применять химически неродственные лекарства. Однако если толерантность к другим препаратам по данным анамнеза

вызывает сомнения, то назначение НПВС иной группы возможно после проведения ПДТ [11].

В случаях аллергической крапивницы/АО при необходимости введения жизненно важного ЛС, к которому у пациента предполагается или определённно установлена ЛГЧ, а более безопасные и такие же эффективные препараты, как «виновник», отсутствуют, возможно проведение десенсилизации. Первая успешная десенсилизация в её современном виде началась с пенициллина, к настоящему времени разработаны и опубликованы протоколы для других антибиотиков, ко-тримоксазола, средств лечения ВИЧ-инфекции, АСК, инсулина, аллопуринола, омепразола, препаратов химиотерапии онкологических заболеваний, а также биологических препаратов [10, 11, 20–22].

Для предотвращения обострений спонтанной хронической крапивницы при неиммунологической ЛГЧ к НПВС рекомендуется избегать употребления высоких доз АСК и всех неселективных НПВС, в то же время строгое исключение указанных препаратов не влияет на основное клиническое течение заболевания. При необходимости назначения НПВС с выбранным препаратом (включая ингибиторы ЦОГ-2) должен проводиться плацебоконтролируемый ПДТ. Большинство (75–90%) пациентов переносят селективные ингибиторы ЦОГ-2, мелоксикам и нимесулид, а также парацетамол. В качестве альтернативных анальгетиков могут использоваться опиоидные препараты, однако они являются неспецифическими гистаминолибераторами и в отдельных случаях могут приводить к обострению хронической крапивницы и АО. Именно поэтому для некоторых больных с тяжёлым течением заболевания необходим ПДТ с опиатами. При развитии лёгкой реакции на какое-либо или многие из перечисленных ЛС и в случае строгого обоснования необходимости их назначения перед приёмом предварительно применяются АГС [5, 10, 11].

У больных аспириновой хронической крапивницей и АО проблемой могут стать первичная и вторичная профилактика тромбозов артериальных сосудов при сердечно-сосудистых болезнях, так как препараты, содержащие АСК, используются наиболее часто, учитывая их благоприятное соотношение эффективность–стоимость. В большинстве случаев низкие дозы АСК в качестве антитромботического средства хорошо переносятся этой категорией больных хронической крапивницей и АО. В случаях, когда реакция на низкие дозы АСК всё же возникает, возможна замена на тиклопидин или клопидогрел. При хронической крапивнице/АО, в отличие от аспириновой индуцированного респираторного заболевания, эффективность десенсилизации АСК является спорной [7, 10, 11].

Описаны единичные случаи провокации хронической крапивницы и гистаминового АО у женщин, принимающих эстрогенсодержащие препараты: в таких случаях необходимо рассмотреть вопрос об их отмене [7].

Актуальным вопросом является профилактика немедленных реакций на й-РКС.

В последние годы проведены исследования, которые расширили представления о возможностях дифференцированного подхода к ведению пациентов при назначении рентгеноконтрастного исследования [23]. В качестве первого шага рекомендуется определение степени риска развития реакции гиперчувствительности. Стратификация основана на данных анамнеза больного и клинической оценке сопутствующих заболеваний, которые могут быть предрасполагающим фактором ЛГЧ:

- пациент с высоким риском: в анамнезе реакция ЛГЧ на й-РКС;
- пациент с низким риском: отсутствует ЛГЧ к й-РКС в анамнезе, но имеется сопутствующее заболевание — неконтролируемая БА, активная крапивница/АО, мастоцитоз;
- к пациентам очень низкого риска относятся лица с анамнезом реакций гиперчувствительности на пищу, любые ЛС, в том числе йодсодержащие антисептики (повидон-йод и др.).

Отнесение пациента к той или иной градации определяет дальнейшую тактику его ведения.

1. Пациенты группы высокого риска

Для пациентов группы высокого риска рекомендуется в первую очередь рассмотреть альтернативные методы лучевой диагностики или другие исследования (например, ультразвуковые). При невозможности установить диагноз без рентгеноконтрастного исследования предпочтительно использовать магнитно-резонансную томографию и новый класс контрастных веществ, содержащих гадолиний вместо йода (гадопентетовая кислота, гадоксетовая кислота, гадодамид и др.). У этих препаратов показана значительно меньшая способность индуцировать ЛГЧ.

Если невозможно обойтись без рентгеноконтрастного исследования с использованием й-РКС, то тактика различается в зависимости от экстренности ситуации. Если исследование является плановым, рекомендуются кожное тестирование для оценки патогенеза имевшейся в прошлом реакции (иммунологической или неиммунологической) и дальнейший выбор й-РКС с учётом данных кожных проб и перекрёстной реактивности (если препарат-«виновник» известен). При замене на альтернативный й-РКС риск реакции всё-таки сохраняется, поэтому используется пероральная премедикация ГКС (преднизолон 40 мг или эквивалент) за 12 ч и 2 ч до исследования. Дополнительно принимается 10 мг цетиризина за 1 ч до введения контраста.

В экстренных случаях, когда нет возможности тестирования с й-РКС, а препарат, вызвавший реакцию гиперчувствительности, известен, его заменяют на другой с учётом перекрёстной реактивности. Если препарат-«виновник» неизвестен, выбирают наименее реактогенный (группа неионных мономерных й-РКС). Проводится премедикация с помощью внутривенной капельной инфузии гидрокортизона в дозе 200 мг и АГС (клемастин или хлоропирамин

в терапевтической дозе). Чтобы получить защитный эффект, желательное применение этих препаратов не позже чем за 60 мин до исследования. й-РКС вводится при мониторинге жизненно важных функций. Если ранее реакция была в форме крапивницы/АО или бронхоспазма, то должен быть доступен анестезиолог для немедленного вызова. При анафилаксии в анамнезе рентгеноконтрастное исследование выполняется в присутствии анестезиолога и реанимационного оборудования.

Эффективность двух описанных режимов премедикации, зависящих от экстренности ситуации, показана в клинических исследованиях с достаточно высоким уровнем доказательности [23].

2. Рекомендации для пациентов, имеющих сопутствующее заболевание (неконтролируемую бронхиальную астму, активную крапивницу/ангиоотёк, мастоцитоз)

Если ситуация не экстренная, то необходимо отложить исследование, впервые назначить или усилить базисную терапию до достижения контроля фонового заболевания. Затем провести рентгеноконтрастное исследование с использованием неионного мономерного й-РКС или контрастных веществ, содержащих гадолиний. При выборе в качестве контраста й-РКС для снижения риска реакции используется пероральная премедикация ГКС и АГС [3, 23].

В экстренных случаях, когда нет времени для достижения контроля сопутствующего заболевания выполняется премедикация, как в группе высокого риска: внутривенное введение гидрокортизона и АГС. Больные бронхиальной астмой дополнительно за 30–60 мин до исследования ингалируют быстродействующий агонист β_2 -адренорецепторов.

3. Пациенты группы очень низкого риска

Наименьшее беспокойство вызывают пациенты группы очень низкого риска: с анамнезом реакций гиперчувствительности на пищу, любые ЛС, в том числе йодсодержащие антисептики. В настоящее время показано, что аллергический контактный дерматит, вызванный топическими антисептиками, содержащими йод, не является фактором риска реакций гиперчувствительности к й-РКС [23, 24]. В частности, в отечественном исследовании аппликационный тест с йодсодержащими антисептиками у пациентов с анамнезом контактной аллергии показал положительный результат, а кожные тесты (аппликационный тест, тест уколом, внутрикожный тест) с разными й-РКС были отрицательными. В последующем всем больным этой группы были проведены различные рентгеноконтрастные исследования без развития каких-либо нежелательных реакций [24].

Для пациентов с анамнезом распространённых кожных проявлений и системных синдромов ЛГЧ, вызванных разнообразными ЛС, нет специальных рекомендаций

по профилактике реакций на й-РКС, основанных на доказательных исследованиях. Эмпирический опыт свидетельствует, что обычно эти больные хорошо переносят й-РКС. То же касается и пациентов с пищевой аллергией. Однако если пищевая аллергия проявляется рецидивирующей крапивницей и/или АО, в реальной практике проводят премедикацию пероральными ГКС и АГС с целью минимизации риска неспецифической либерации гистамина из базофилов под влиянием й-РКС [3, 23].

У любых пациентов и особенно у больных бронхиальной астмой при введении й-РКС повышается риск бронхоспазма и анафилаксии, если они принимают блокаторы β -адренорецепторов, а ИАПФ могут быть триггерами развития АО. Отсюда следует, что если рентгеноконтрастное исследование проводится планомерно, то врач, курирующий пациента, должен учитывать и лекарственные кофакторы, и, соответственно, заранее решить вопрос замены блокаторов β -адренорецепторов и ИАПФ на альтернативные препараты.

Профилактика лекарственно-индуцированных брадикининовых ангиоотёков

При АО, вызванном ИАПФ, должны быть полностью исключены все препараты этой группы; снижение дозы ЛС не даёт радикального улучшения, несмотря на неиммунологический механизм развития. Необходимо предупредить пациента, что какое-то время после отмены ИАПФ симптомы АО могут рецидивировать. Если после исчезновения проявлений назначается какой-либо другой ИАПФ, то болезнь обычно возвращается, а её эпизоды становятся более тяжёлыми.

Важны рекомендации по замене ИАПФ на другие препараты у больных сердечно-сосудистой патологией. Известно, что ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обладают многими общими кардиопротективными эффектами, но механизм развития АО вследствие использования БРА неясен. Сведения о частоте возникновения АО при терапии БРА достаточно противоречивы [25]. Так, в крупном исследовании с участием 467 313 пациентов, начавших лечение БРА, было зарегистрировано 288 случаев АО (или 0,006%), но частота этой нежелательной лекарственной реакции была аналогичной и для блокаторов β -адренорецепторов. По данным метаанализа 19 исследований, общая частота возникновения АО при приёме БРА значимо не отличалась от плацебо. Существуют современные рекомендации для случаев необходимости приёма БРА пациентами с АО, вызванным ИАПФ, при отсутствии признаков НАО или ПАО 1-го и 2-го типа. Лечение этими препаратами возможно при тщательном наблюдении за больными для оценки вероятных нежелательных лекарственных реакций. Иной подход — подождать не менее 4 нед после прекращения приёма ИАПФ, прежде чем начинать лечение БРА. Однако это допустимо только в том случае, если пациент может безопасно обходиться без лекарств в течение данного периода времени, или проведена замена на ЛС других групп. С учётом возможных

противопоказаний могут рассматриваться блокаторы β -адренорецепторов, диуретики, блокаторы кальциевых каналов и прочие гипотензивные средства [25].

С целью профилактики лекарственно-индуцированного рецидива НАО, ПАО и идиопатического АО пациентам исключают применение ИАПФ, БРА, эстрогенов, а также тромболитическую терапию рекомбинантным человеческим тканевым активатором плазминогена (альтеплаза) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственно-индуцированные крапивница и АО представлены разными формами, отличающимися этиологией и патогенезом, но которые нередко клинически трудноразличимы. В этиологической диагностике помогают тщательно собранный анамнез, при IgE-опосредованной аллергии могут быть полезными кожные тесты и по строгим показаниям ПДТ как при иммунологической, так и неиммунологической ЛГЧ. Для лечения, в первую очередь, требуется отмена «виновного» препарата, а в случае необходимости — его замена на ЛС, не обладающее перекрёстной реактивностью.

К важнейшим профилактическим мерам повторных эпизодов крапивницы и АО относятся внесение в медицинские документы пациента информации об имеющейся у него ЛГЧ, возможной перекрёстной реактивности и рекомендации об адекватной замене причинно-значимого препарата на другой, более безопасный.

Очень важно образование взрослых пациентов и родственников/опекунов детей с ЛГЧ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.И. Воржева — поиск и анализ литературы по теме публикации, написание текста статьи, обследование представленных пациентов; Б.А. Черняк — поиск и анализ литературы по теме публикации, редактирование текста статьи, отбор иллюстраций. **Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию фотографий в Российской аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.I. Vorzheva — search and analysis of literature on the

topic of publication, writing the text of the article, examination of the presented patients; B.A. Chernyak — search and analysis of literature on the topic of publication, editing the text of the article, selection of illustrations.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients and their legal representatives for publication of all images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., et al. International Consensus on drug allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 4. P. 420–437. doi: 10.1111/all.12350
- Pichler W.J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 8. P. 1457–1471. doi: 10.1111/all.13765
- Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с.
- Клинические рекомендации. Крапивница. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html. Дата обращения: 14.05.2022.
- Zuberbier T., Latiff A., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. doi: 10.1111/all.15090
- Клинические рекомендации. Наследственный ангиоотёк. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1. Дата обращения: 14.05.2022.
- Maurer M., Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. Vol. 61, N 1. P. 40–49. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w
- Muraro A., Lemanske R.F., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 7. P. 1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
- Valent P., Akin C., Nedoszytko B., et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 23. P. 1–14. doi: 10.3390/ijms21239030
- Pichler W.J. An approach to the patient with drug allergy. Режим доступа: <https://www.uptodate.com>. Дата обращения: 14.05.2022.
- Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 10. P. 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
- Bernstein J.A., Cremonesi P., Hoffmann T.K., Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management // *Int J Emerg Med*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 1–11. doi: 10.1186/s12245-017-0141-z
- Weisman D.S., Arnouk N., Asghar M.B., et al. ACE inhibitor angioedema: characterization and treatment versus non-ACE angioedema in acute hospitalized patients // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 16–18. doi: 10.1080/20009666.2020.1711641
- Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis — “a never ending story” // *Eur J Dermatol*. 2010. Vol. 20, N 5. P. 552–562. doi: 10.1684/ejd.2010.1049
- Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // *Русский медицинский журнал*. 2018. № 8. С. 28–32.
- Воржева И.И., Черняк Б.А. Современные представления о лекарственной гиперчувствительности: цикл лекций для практикующих врачей. Лекция 3 // *Практическая аллергология*. 2022. № 1. С. 52–64. doi: 10.46393/27129667_2022_1_52
- Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L., et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema // *J Hypertens*. 2011. Vol. 29, N 11. P. 2273–2277. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b
- Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 7. P. 702–712. doi: 10.1111/all.12142
- Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J. Antibiotic allergy // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N 10167. P. 183–198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
- Chastain D.B., Hutzley V.J., Parekh J., Alegro J.V. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols // *Pharmacy (Basel)*. 2019. Vol. 7, N 3. P. 112. doi: 10.3390/pharmacy7030112
- Castells Guitart M.C. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014. Vol. 24, N 2. P. 72–79.
- Akarsu A., Soyer O., Sekerel B.E. Hypersensitivity reactions to biologicals: from bench to bedside // *Curr Treat Options Allergy*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 71–83. doi: 10.1007/s40521-020-00242-2
- Costantino M.T., Romanini L., Gaeta F., et al. SIRM-SIAAIC consensus, an Italian document on management of patients at risk of hypersensitivity reactions to contrast media // *Clin Mol Allergy*. 2020. N 18. P. 1–10. doi: 10.1186/s12948-020-00128-3
- Лебедева Н.В., Мясникова Т.Н., Латышева Т.В. Диагностика замедленных реакций гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Клинические случаи // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 3. С. 35–40.
- Guyer A.C., Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. Режим доступа: <https://www.uptodate.com>. Дата обращения: 14.05.2022.

REFERENCES

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437. doi: 10.1111/all.12350
2. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457–1471. doi: 10.1111/all.13765
3. Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ).
4. Clinical guidelines. Urticaria. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html. Accessed: 14.05.2022.
5. Zuberbier T, Latiff A, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090
6. Clinical guidelines. Hereditary angioedema. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1. Accessed: 14.05.2022.
7. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):40–49. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w
8. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
9. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9030. doi: 10.3390/ijms21239030
10. Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. Available from: <https://www.uptodate.com>.
11. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
12. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*. 2017;10(1):15. doi: 10.1186/s12245-017-0141-z
13. Weisman DS, Arnouk N, Asghar MB, et al. ACE inhibitor angioedema: characterization and treatment versus non-ACE angioedema in acute hospitalized patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(1):16–18. doi: 10.1080/20009666.2020.1711641
14. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis — “a never ending story”. *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):552–562. doi: 10.1684/ejd.2010.1049
15. Myasnikova TN, Romanova TS, Khludova LG, Latysheva TV. Diagnosis of drug allergy: a modern view of the problem. *Russian Medical Journal*. 2018;(8):28–32. (In Russ).
16. Vorzheva II, Chernyak BA. Modern concepts about drug hypersensitivity: a cycle of lectures for practicing physicians. Lecture 3. *Practical Allergology*. 2022;(1):52–64. (In Russ). doi: 10.46393/27129667_2022_1_52
17. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens*. 2011;29(11):2273–2277. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b
18. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(7):702–712. doi: 10.1111/all.12142
19. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183–198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
20. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JV. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):112. doi: 10.3390/pharmacy7030112
21. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):72–79.
22. Akarsu A, Soyer O, Sekerel BE. Hypersensitivity reactions to biologicals: from bench to bedside. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;7(1):71–83. doi: 10.1007/s40521-020-00242-2
23. Costantino MT, Romanini L, Gaeta F, et al. SIRM-SIAAIC consensus, an Italian document on management of patients at risk of hypersensitivity reactions to contrast media. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:13. doi: 10.1186/s12948-020-00128-3
24. Lebedeva NV, Myasnikova TN, Latysheva TV. Features of delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media diagnosis. Clinical Cases. *Russ J Allergy*. 2013;(3):35–40. (In Russ).
25. Guyer AC, Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. Available from: <https://www.uptodate.com>.

ОБ АВТОРАХ

* **Воржева Ирина Ивановна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-854X>;
eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Черняк Борис Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>;
eLibrary SPIN: 5928-2586; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Irina I. Vorzheva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 100, m-n Yubileyny, 664079, Irkutsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-854X>;
eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Boris A. Chernyak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>;
eLibrary SPIN: 5928-2586; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author