

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью

А.С. Шубина, Т.Н. Мясникова, Е.А. Фролов, В.В. Смирнов, Е.А. Латышева

Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Нежелательные лекарственные реакции являются одной из самых сложных и трудно диагностируемых проблем в современной практике врача аллерголога-иммунолога.

В статье представлен клинический случай пациента, страдающего врождённой патологией иммунной системы — общей вариабельной иммунной недостаточностью, с дебютом основного заболевания во взрослом возрасте, наличием множества инфекционных, структурных и иммунных осложнений, у которого отмечались нежелательные реакции в виде фиксированной лекарственной эритемы на фоне проведения жизненно необходимой для него антибактериальной терапии цефтриаксоном. Подробно описаны основные сведения о данном типе лекарственной аллергии, структурные особенности антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов и их перекрёстная реактивность. В процессе постановки диагноза проведено поэтапное тестирование с лекарственными препаратами: местный провокационный аппликационный тест и провокационный дозируемый тест, который является золотым стандартом для подобного рода диагностики. По результатам тестирования подтверждены диагноз фиксированной лекарственной эритемы на цефтриаксон и отсутствие перекрёстного реагирования на другие цефалоспорины. Составленные индивидуальные рекомендации позволили запретить применение всего лишь одного лекарственного препарата (цефтриаксон), что для пациента с первичным иммунодефицитом является особенно важным.

Ключевые слова: лекарственная аллергия; фиксированная лекарственная эритема; цефтриаксон; провокационное тестирование; первичный иммунодефицит.

Как цитировать

Шубина А.С., Мясникова Т.Н., Фролов Е.А., Смирнов В.В., Латышева Е.А. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 410–420. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

Ceftriaxone induced fixed drug eruption in patient with common variable immunodeficiency

Alina S. Shubina, Tatiana N. Myasnikova, Evgeny A. Frolov, Valery V. Smirnov, Elena A. Latysheva

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Adverse drug reactions are one of the most complex and difficult diagnostic problems in the practice of allergists and clinical immunologists. This article presents a clinical case of a patient with an inborn error of immunity, known as common variable immune deficiency with the onset of the disease in adulthood and the presence of numerous infectious, structural, and immune complications. The patient had an adverse drug reaction represented by fixed drug eruption to the vital antibiotic therapy with ceftriaxone. We provide detailed information about this type of drug allergy and the structural features of cephalosporins and their cross-reactivity. In the diagnostic process, we ran phased drug allergy testing, including patch tests and a dose provocative test, which is considered a gold standard for this type of diagnostics. The diagnosis of fixed drug eruption to ceftriaxone and the absence of cross-reactivity to other cephalosporins in this patient were confirmed based on test results. Prohibiting the use of only one drug (ceftriaxone), which is especially important for a patient with primary immunodeficiency was made possible due to the compiled individual recommendations.

Keywords: drug allergy; fixed drug eruption; ceftriaxone; drug provocation tests; primary immunodeficiency.

To cite this article

Shubina AS, Myasnikova TN, Frolov EA, Smirnov VV, Latysheva EA. Ceftriaxone induced fixed drug eruption in patient with common variable immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):410–420. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

Received: 20.07.2022

Accepted: 01.09.2022

Published: 08.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нежелательные лекарственные реакции представляют собой любые непредвиденные и вредные для организма реакции, возникающие в результате применения лекарственного препарата в терапевтических дозах, что представляет дальнейший риск при повторном использовании данного лекарственного препарата и требует специфической терапии, изменения дозы лекарственного препарата или его отмены [1].

Лекарственная аллергия — это нежелательная лекарственная реакция, которая возникает вследствие гиперчувствительности организма к лекарственному препарату и в формировании которой участвуют иммунные механизмы [2].

Более чем у 7% населения нашей планеты развиваются нежелательные лекарственные реакции [3], из них 1/6 часть приходится на долю лекарственной гиперчувствительности, что является важной проблемой здравоохранения во всём мире [4].

Реакции лекарственной гиперчувствительности классифицируются как реакции немедленного и замедленного типа. Объект исследования данной публикации — фиксированная лекарственная эритема (ФЛЭ) — относится к замедленным реакциям. К реакциям, развивающимся по механизму замедленной гиперчувствительности, относятся также макулопапулёзная экзантема, контактный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона и др.

Случаи ФЛЭ описываются с конца XIX в. ФЛЭ встречается практически одинаково часто у мужчин и женщин, может возникать в любом возрасте [5]. По данным исследования [6], проведённого в 2005–2010 гг., у 94 (3%) госпитализированных пациентов из 2801 наблюдалось развитие нежелательных лекарственных реакций с поражением кожи и только в 1% случаев — ФЛЭ.

По данным Т.С. Романовой [7], в период с 2014 по 2017 г. было проконсультировано 1100 пациентов с направительным диагнозом лекарственной непереносимости, после сбора фармакологического анамнеза лекарственная гиперчувствительность замедленного типа была заподозрена у 152 (14%) пациентов, из них у 41 (27%) подтверждён диагноз ФЛЭ.

ФЛЭ представляет собой эритему округлой формы с чёткими границами. При повторном приёме причинно-значимого лекарственного препарата эритема возникает на том же месте. Вначале очаг поражения отличается медно-красным цветом, а затем на его месте развивается длительно существующая серовато-голубая гиперпигментация. С каждым рецидивом высыпания локализуются на тех же местах и могут распространяться на ранее нетронутые участки кожи. Возможно развитие распространённой фиксированной эритемы, включая тяжёлые формы ФЛЭ. При таких формах наблюдаются буллёзное поражение кожи, поражение слизистых оболочек и, как правило, возможны системные

проявления, такие как слабость, лихорадка, боли в суставах, тошнота. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом Стивенса–Джонсона и другими буллёзными дерматозами [8].

Патогенез ФЛЭ до конца не изучен, однако рассматривается связь с CD8+ Т-клетками памяти, которые в спокойном состоянии находятся в базальном слое эпидермиса очагов ФЛЭ [9]. В течение нескольких часов после применения причинно-значимого препарата CD8+ Т-клетки перемещаются в верхние слои эпидермиса, начинают продуцировать цитокины интерферон гамма (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), в результате чего приобретают фенотип естественных клеток-киллеров, экспрессирующих CD56 и цитотоксические вещества — гранзимы и перфорины. Последующая цитотоксическая активность этих клеток приводит к повреждению эпидермиса, наблюдаемому при ФЛЭ [10]. В это же время регуляторные Т-клетки CD4+ Foxp3+ мигрируют в эпидермис, ограничивая повреждение, наносимое Т-клетками CD8+. Продукция ими противовоспалительного цитокина IL-10 обуславливает ограниченный характер ФЛЭ. По завершении острой фазы ФЛЭ клетки CD8+ теряют фенотип естественных киллеров и остаются в состоянии покоя в базальном слое эпидермиса [9].

Существует множество разных агентов, способных индуцировать лекарственную гиперчувствительность замедленного типа. По нашим данным, среди наиболее значимых причин можно выделить приём антибактериальных препаратов, в частности бета-лактамов. Из бета-лактамов чаще всего фактором развития лекарственной гиперчувствительности замедленного типа выступают аминопенициллины [7].

Спектр причинно-значимых препаратов, способных индуцировать ФЛЭ, несколько отличается в разных странах. Анализируя данные собственных наблюдений, чаще всего ФЛЭ развивается на барбитураты и унитиол (Зорекс). В своей практике мы сталкивались также с ФЛЭ на сульфаниламиды, флуконазол, умифеновир (Арбидол), римантадин, мелоксикам, метамизол натрия и др. [8]. Считается, что внутривенное контрастирование и вакцина против гриппа также способны индуцировать ФЛЭ [11, 12].

К антибактериальным препаратам, способным индуцировать ФЛЭ, относятся сульфаниламиды, тетрациклины, фторхинолоны, бета-лактамы и др.

Бета-лактамы имеют общее в структуре четырёхчленное бета-лактамовое кольцо, которое у пенициллинов сочленено с тиазолидиновым кольцом, у цефалоспоринов — с дигидротиазининовым кольцом, у карбапенемов — с дигидропиррольным кольцом.

Пенициллины и монобактамы имеют одну боковую цепь (R1), а цефалоспорины и карбапенемы — по две (R1 и R2): при замене боковых цепей на R1 или R2 получают разные антибиотики.

Среди цефалоспоринов цепь R1 имеет сходство с пенициллинами только у цефалоспоринов I и II поколения,

у цефалоспоринов III и IV поколения она представлена качественно другим химическим соединением (амино-тиазол-оксим группой) [13].

По химической структуре, в частности по идентичности боковых цепей, выделяют несколько групп бета-лактамовых антибиотиков (таблица) [14].

В практике врачей различных специальностей среди наиболее применяемых антибактериальных препаратов указываются цефалоспорины III–IV поколения. Так, цефтриаксон в ряде стран является самым распространённым цефалоспорином для внутривенного или внутримышечного применения [15].

Цефтриаксон (рис. 1) — цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий (нарушает синтез муреина). Отличается устойчивостью к действию большинства бета-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

В мировой литературе описаны различные реакции гиперчувствительности на цефтриаксон. Для данного препарата, как и для всей группы цефалоспоринов, наиболее характерными являются реакции немедленного типа [16]. Однако в наше поле зрения попал пациент с реакцией

Таблица. Группы β-лактамовых антибиотиков^a (адаптировано из [14])

Table. Groups of β-lactam antibiotics^a (adapted from [14])

Идентичные боковые цепи / возможна перекрёстная реактивность внутри группы ^b		Разные боковые цепи / маловероятная перекрёстная реактивность друг с другом ^c	
<i>Группы β-лактамовых антибиотиков с R1-цепями (7-позиционная боковая цепь)</i>			
Ампициллин Цефаклор (II) Цефалексин (I) Цефрадин (I) Цефадроксил (I) Лоракарбеф* (II)	Цефтриаксон (III) Цефепим (IV) Цефпиром (IV) Цефотаксим (III) Цефподоксим (III) Цефтизоксим (III) Цефдиторен (III) Цефодизим* (III) Цефетамет* (III)	Цефоперазон (III) Цефотетан* (II) Цефазолин (I) Цефуроским (II) Цефдинир* (III)	Цефиксим (III) Цефпрозил* (II) Цефметазол* (II) Цефтибутен (III) Цефтазидим (III) Цефокситин (II)
<i>Группы β-лактамовых антибиотиков с R2-цепями (3-позиционная боковая цепь)</i>			
Цефалексин (I) Цефадроксил* (I)	Цефметазол* (II) Цефоперазон (III) Цефотетан* (II)	Цефотаксим (III) Цефалотин (I)	Цефподоксим (III) Цефпрозил* (II) Цефтибутен (III) Цефтриаксон (III) Цефепим (IV) Цефпиром (IV) Цефазолин (I) Цефаклор (II) Цефтазидим (III)
Цефтибутен (III) Цефтизоксим (III)	Цефуроским (II) Цефокситин (II)	Цефдинир* (III) Цефиксим (III)	

Примечание. * Препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации. В скобках указаны поколения цефалоспоринов.

Note: * Drugs not registered in the Russian Federation. Generations of Cephalosporins are indicated in parentheses.

Пояснение к пользованию таблицей:

^a Чтобы применить эту таблицу в клинических условиях, проверьте антибиотик на возможность перекрёстной реактивности на основе как 7-позиционной, так и 3-позиционной боковой цепи. Если боковая цепь является общей для антибиотиков, такое использование не рекомендуется, чтобы избежать возможной перекрёстной реакции. Если ни одна из боковых цепей не имеет структурного сходства между антибиотиками, тогда перекрёстная реактивность крайне маловероятна, и такие антибиотики могут быть рекомендованы без предполагаемого повышенного риска перекрёстной реакции.

^b На основании схожести структуры R1/R2-боковой цепи между этими препаратами может возникать перекрёстная реактивность.

^c На основании уникальности структуры R1/R2-боковой цепи крайне маловероятна перекрёстная реактивность этих цефалоспоринов друг с другом, а также со всеми другими цефалоспоридами и пенициллинами.

Explanation of the use of Table:

^a To apply this table in a clinical setting, check the antibiotic for the possibility of cross-reactivity based on both a 7-position and a 3-position side chain. If the side chain is common to antibiotics, such use is not recommended to avoid a possible cross-reaction. If none of the side chains have structural similarities between antibiotics, then cross-reactivity is highly unlikely, and such antibiotics can be recommended without the perceived increased risk of cross-reaction.

^b Based on the similarity of the R1/R2-side chain structure, cross-reactivity may occur between these drugs.

^c Based on the uniqueness of the R1/R2-side chain structure, cross-reactivity of these cephalosporins with each other, as well as with all other Cephalosporins and Penicillins, is extremely unlikely.

замедленного типа в виде фиксированной эритемы, индуцированной цефтриаксоном.

Диагноз ФЛЭ зачастую выставляется по данным клинической картины: на основании характерного внешнего проявления, связи с приёмом лекарственного препарата. Для подтверждения диагноза применяется тестирование с лекарственным препаратом, а при реакциях замедленного типа начинают обычно с патч-тестов. При ФЛЭ проводится местный провокационный тест, т.е. тестирование проводится непосредственно на поствоспалительном пигментном пятне. Лекарства с высоким уровнем положительных результатов кожных тестов включают среди прочего бета-лактамы, антибиотики, ароматические противосудорожные препараты, фенитоин и глюкокортикоиды. Положительный результат патч-теста зависит как от препарата, так и от типа кожной реакции [17].

После патч-тестирования (при получении отрицательного результата) применяется внутрикожное тестирование, при ФЛЭ — непосредственно в пятно, если это возможно технически.

При отрицательных результатах кожного тестирования проводится провокационный дозируемый тест с лекарственным препаратом, который является золотым стандартом диагностики. По результатам тестирования формируется заключение о возможности дальнейшего применения лекарственного препарата или целой группы препаратов. Проведение тестирования с лекарственным препаратом не всегда целесообразно, однако в некоторых случаях является необходимым.

В отделении иммунопатологии ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА наблюдаются пациенты с первичными иммунодефицитами.

Первичные иммунодефициты — гетерогенная группа генетически детерминированных состояний, обуславливающих утрату или нарушение функционирования одного или нескольких звеньев иммунной системы. Наиболее частым проявлением первичных иммунодефицитов являются рецидивирующие инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной этиологии), торпидные к стандартным схемам терапии.

У взрослых пациентов чаще встречаются формы первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител, из которых наиболее клинически значимой является общая вариабельная иммунная недостаточность [18]. Золотым стандартом лечения пациентов с нарушением синтеза антител является заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами позволяет контролировать течение основного заболевания, однако в ряде случаев не обеспечивает стойкой ремиссии бактериальных инфекций, что требует назначения дополнительной антибактериальной терапии. Именно поэтому каждый антибактериальный препарат важен в лечении таких пациентов.

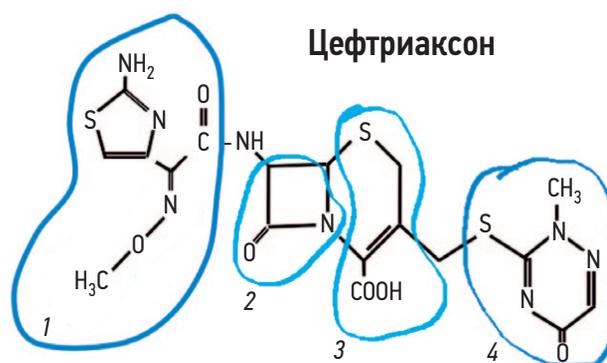


Рис. 1. Структурная формула цефтриаксона: 1 — R1-цепь; 2 — четырёхчленное бета-лактамыное кольцо; 3 — дигидротиазиноное кольцо; 4 — R2-цепь.

Fig. 1. The structural formula of ceftriaxone: 1 — R1-chain; 2 — four-membered beta-lactam ring; 3 — dihydrothiazine ring; 4 — R2-chain.

В представленном нами клиническом случае у пациента подтвердился диагноз первичного иммунодефицита (общая вариабельная иммунная недостаточность), согласно критериям Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies, ESID). Нашей задачей было провести провокационное тестирование с лекарственным препаратом с целью выявления причинно-значимых лекарственных препаратов из группы цефалоспоринов с дальнейшим запрещением их к применению. Учитывая основное заболевание пациента (общая вариабельная иммунная недостаточность), жизненно необходимую потребность в частых курсах антибактериальной терапии, запрещать к применению всю группу цефалоспоринов было нецелесообразным. Цефалоспорины обладают широким спектром антибактериального действия и доступностью. Чувствительность к цефалоспорином подтверждена у пациента результатами неоднократных бактериологических исследований.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент Р., 38 лет.

Из анамнеза заболевания. После перенесённого в 30 лет (2013 г.) обострения бронхита стали ежедневно беспокоить кашель, заложенность носа. В период с 2013 по 2021 г. — около 10 эпизодов пневмоний (стационарное лечение), обострения бронхита, синусита 1 раз в 1–2 мес, обострения отита 1 раз в год, торпидные к стандартным схемам антибактериальной терапии. Каждый раз назначались антибактериальные препараты стандартными и пролонгированными курсами с положительным эффектом.

В 2015 г. консультирован иммунологом: впервые выявлено снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови (от 15.12.2015): IgA 0,94 г/л (0,9–4,5), IgM 0,29 г/л (0,5–3,0), IgG 1,7 г/л (7–19).



Рис. 2. Пациент Р., 38 лет, диагноз общей вариабельной иммунной недостаточности. Реакция на введение цефтриаксона внутримышечно: высыпания на коже серовато-фиолетового цвета, округлой формы, размером от 1 до 3 см в диаметре, без зуда.

Fig. 2. Patient R., 38 years old, diagnosed with general variable immune insufficiency. Reaction to the administration of ceftriaxone intramuscularly: skin rashes of grayish-purple color, rounded shape, size from 1 to 3 cm in diameter, without itching.

С 2019 г. ухудшение самочувствия: ежемесячные обострения бронхита и синусита с затяжным течением; стали беспокоить явления энтеропатии (диарейный синдром). Ежемесячно проводилась системная антибактериальная терапия, стандартными курсами с временным положительным эффектом.

В ноябре 2021 г. — стационарное лечение в отделении иммунопатологии взрослых ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»; согласно критериям ESID, выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: Общая вариабельная иммунная недостаточность (D83.0)».

Фармакологический анамнез. В 2019 г. через несколько часов после первого введения цефтриаксона внутримышечно возникли высыпания на коже, округлой формы, без зуда, размером до 2–3 см в диаметре. Курс антибактериальной терапии цефтриаксоном проведён полностью. По завершении курса на коже спины сохранялись округлые пятна серовато-фиолетового цвета, размером от 1 до 3 см (рис. 2). В дальнейшем цефтриаксон применялся около 10 раз, и каждый раз элементы на спине возникали в тех же местах, становились ярче; на других участках кожи появлялись новые схожие высыпания. Поражения слизистых оболочек не отмечено.

Курсы антибиотикотерапии цефтриаксоном не прерывали, проводили в течение 7–10 дней. Никакие препараты для купирования реакции не применяли. Антибактериальные препараты из других групп пациент переносит без особенностей.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При аллергологическом обследовании данных за атопию не получено.

Учитывая данные осмотра (на коже спины округлые пятна фиолетово-серого цвета, разного размера), данные фармакологического анамнеза (пятна впервые появились после внутримышечного введения цефтриаксона и возникали впоследствии каждый раз после введения данного лекарственного средства), выставлен диагноз: «Фиксированная лекарственная эритема».

Учитывая результаты посевов мокроты, выявлены антибиотикорезистентность к фторхинолонам, чувствительность к цефалоспорином.

Учитывая основное заболевание пациента (общая вариабельная иммунная недостаточность), жизненно необходимую потребность в антибактериальной терапии, подтверждённую результатами бактериологического исследования чувствительность к цефалоспорином, запрещать к применению всю группу цефалоспоринов было нецелесообразным. Ввиду всего вышеперечисленного нами было принято решение провести тестирование с лекарственными препаратами для выявления причинно-значимых из группы цефалоспоринов.

Тестирование с лекарственными препаратами

После получения информированного добровольного согласия выполнено кожное тестирование по отработанным методикам с применением рекомендуемых концентраций [6].

Учитывая перекрёстную реактивность в группе цефалоспоринов на боковые цепи, в условиях стационара проведено аппликационное тестирование непосредственно на поствоспалительное пятно (местный провокационный патч-тест) с 20% разведением в вазелиновом масле цефтриаксона и цефуроксима (антибиотик с боковой цепью другой группы): результат отрицательный.

Отрицательный результат патч-тестирования позволил перейти к внутрикожному тестированию в местах проявления ФЛЭ (местный провокационный внутрикожный тест).

Внутрикожное тестирование с цефтриаксоном (2 мг/мл): результат положительный (рис. 3); внутрикожная проба с цефоперазоном (2 мг/мл) — антибиотиком с боковой цепью другой группы: результат отрицательный; внутрикожная проба с цефотаксимом (2 мг/мл) — антибиотиком с боковой цепью, идентичной боковой цепи цефтриаксона: результат отрицательный. Таким образом, на этапе



Рис. 3. Тот же пациент. Результаты внутрикожного тестирования с цефтриаксоном непосредственно в пятно на коже спины: *a* — оценка результата через 2 ч: гиперемия, папула в области поствоспалительного пятна; *b* — оценка результата через 6 ч: в области поствоспалительного пятна сохраняются гиперемия и папула; *c* — оценка результата через 12 ч: в области поствоспалительного пятна сохраняются гиперемия и папула.

Fig. 3. The same patient. The result of intradermal testing with ceftriaxone directly into the spot on the skin of the back: *a* — evaluation of the result after 2 hours: hyperemia, papule in the area of the post-inflammatory spot; *b* — evaluation of the result after 6 hours: hyperemia and papule remain in the area of the post-inflammatory spot; *c* — evaluation of the result after 12 hours: hyperemia and papule remain in the area of the post-inflammatory spot.

внутрикожного тестирования мы подтвердили лекарственную аллергию на цефтриаксон.

Получив отрицательный результат внутрикожного тестирования с цефоперазоном и цефотаксимом, мы перешли к золотому стандарту диагностики лекарственной аллергии — провокационным дозируемым тестам. Сначала был выполнен тест с цефуроксимом, строение боковой цепи которого отличается от боковой цепи цефтриаксона, с постепенным повышением дозы до полной терапевтической (внутримышечно, 1 г): результат отрицательный. Учитывая неоднократные нетяжёлые проявления ФЛЭ в анамнезе, отрицательный результат внутрикожной пробы с цефотаксимом при положительном результате внутрикожной пробы с цефтриаксоном, решено было провести провокационный дозируемый тест с цефотаксимом (внутримышечно, кумулятивная доза 1 г), имеющим абсолютно идентичные боковые цепи с цефтриаксоном: результат отрицательный.

Исход и результаты последующего наблюдения

Учитывая положительный результат внутрикожной пробы с цефтриаксоном, пациенту запрещён приём цефтриаксона. Учитывая отрицательные пробы (в том числе провокационный дозируемый тест) с цефалоспоридами, имеющими боковые цепи другой группы, и цефалоспоридами с боковыми цепями, идентичными цефтриаксону, пациенту разрешён приём этих препаратов. Результаты провокационного тестирования с лекарственным препаратом подтвердили лекарственную аллергию на цефтриаксон

и отсутствие перекрёстного реагирования на другие цефалоспорины, в том числе с боковыми цепями, идентичными цефтриаксону.

По результатам тестирования (с учётом данных анамнеза и объективного осмотра) выставлен диагноз: «Лекарственная аллергия на цефтриаксон: фиксированная эритема».

Запрещено применение только цефтриаксона. Разрешено применение всех цефалоспоринов (кроме цефтриаксона) и других бета-лактамов.

После выписки из стационара пациенту неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии без развития нежелательных реакций.

Дальнейшее лечение антибактериальными препаратами при возникновении необходимости (периоды обострения, недостаточность терапии внутривенными иммуноглобулинами и т.д.) разрешено в полном объёме, исключая цефтриаксон.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе описано всего несколько случаев развития лекарственной гиперчувствительности замедленного типа на применение цефтриаксона, в том числе ФЛЭ [19–22].

В 2008 г. E. Ozkaya с соавт. [19] сообщили о клиническом случае ФЛЭ на цефтриаксон у пациентки 54 лет. Это был 3-й эпизод ФЛЭ за последние 1,5 мес. Проведён местный провокационный тест на поствоспалительное пятно и на непоражённую кожу спины с цефтриаксоном:

результат отрицательный. Однако провокационный дозируемый тест (введение 1 г цефтриаксона внутривенно) подтвердил диагноз ФЛЭ на цефтриаксон. По данным фармакологического анамнеза, пациентка хорошо переносила амоксициллин и цефазолин, в связи с чем авторы предположили, что бета-лактаминое кольцо не являлось причиной лекарственной аллергии в виде ФЛЭ.

В литературе описан случай ФЛЭ на цефтриаксон у пациентки 32 лет [20]. Женщине планировались двусторонняя сальпингоовариэктомия и герниопластика. Фармакологический анамнез неотягощён. В периоперационном периоде перед анестезией пациентке внутривенно был введён 1 г цефтриаксона. На второй день после операции женщина обратилась с жалобами на зуд и чувство жжения на коже левого бедра. При осмотре обнаружено овальное, красноватого оттенка пятно размером примерно 6 ± 2 см с небольшим пузырьком. Аналогичное пятно с меньшей интенсивностью было замечено на симметричном участке кожи правого бедра. К моменту осмотра пациентка получила три дозы цефтриаксона (по 1 г) внутривенно. Препарат был отменён, проведена антигистаминная и глюкокортикоидная терапия, высыпания разрешились через 1 нед. Лекарственное тестирование не проводилось.

В 2016 г. А. Vyrne с соавт. [21] представили клинический случай ФЛЭ на цефтриаксон у мальчика 13 лет, который поступил в Детскую больницу Монреаля (Канада) с преаурикулярным целлюлитом. Ребёнку внутривенно ввели 2 г цефтриаксона. В течение 5 мин у него развилась лекарственная реакция: возвышающееся над кожей на 3 см выше левой глазницы образование, которое разрешилось в течение 1 ч. В дальнейшем был проведён провокационный дозируемый тест. Пациент хорошо переносил 10% от общей дозы, однако в течение 30 мин после получения 90% дозы в том же месте у него развилась такая же реакция, разрешившаяся в течение 1 ч. На следующий день пациенту был назначен перорально цефалексин, без реакций.

В 2017 г. V. Mitre с соавт. [22] описали клинический случай генерализованной буллёзной ФЛЭ, похожей на токсический эпидермальный некролиз, развившейся у пациентки 50 лет в течение 24 ч после введения цефтриаксона. Пациентка страдала почечной недостаточностью в терминальной стадии, зависимой от диализа, сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, системной красной волчанкой. В течение последних 2,5 лет имела три эпизода генерализованных буллёзных высыпаний: повреждения отмечались по всему телу, с меньшим поражением лица и шеи, наблюдалось значительное изъязвление слизистой оболочки полости рта с образованием корок на губах. Данные эпизоды неоднократно расценивались как обострение системной красной волчанки и дважды — как токсический эпидермальный некролиз, однако при детальном исследовании каждого случая была отмечена связь с применением цефтриаксона: каждый раз

высыпания появлялись в течение 24 ч после его применения, при этом исключение препарата из лечебного процесса значительно улучшало состояние кожи пациентки. Дополнительных диагностических мероприятий для подтверждения диагноза не проводилось.

В настоящее время продолжают накапливаться данные о лекарственной гиперчувствительности замедленного типа на цефтриаксон и об эффективности провокационного тестирования, в том числе внутрикожного. Наш клинический случай показал, что внутрикожное тестирование с причинно-значимым лекарственным препаратом непосредственно в поствоспалительное пятно (местный провокационный тест) более информативно в сравнении с аппликационным тестированием, однако требуются дальнейшие исследования эффективности внутрикожного тестирования при лекарственной гиперчувствительности замедленного типа.

Важную роль в постановке диагноза лекарственной аллергии замедленного типа занимают клиническая картина и тщательный сбор фармакологического анамнеза. В описанном выше случае генерализованной буллёзной ФЛЭ, имитирующей токсический эпидермальный некролиз [22], главными критериями в постановке диагноза стали именно данные анамнеза и клинической картины.

В нашем клиническом случае у пациента сразу был заподозрен диагноз ФЛЭ на цефтриаксон. Следует отметить, что неоднократные эпизоды ФЛЭ (около 10) не приводили к образованию булл и поражению слизистых оболочек. Кроме этого, каждый курс лечения цефтриаксоном доводился до конца и не прерывался вследствие нежелательной реакции, которая разрешалась самостоятельно без дополнительных назначений. Важно, что на этапе достаточно безопасного местного провокационного теста удалось подтвердить диагноз лекарственной аллергии. Учитывая перекрёстное реагирование между препаратами группы цефалоспоринов и возможные перекрёстные реакции с другими бета-лактамами, без проведения провокационного тестирования с лекарственным препаратом следовало запретить приём всех бета-лактамов. Однако, учитывая коморбидность пациента, пожизненную потребность в антибактериальной терапии, в том числе усиленной антибактериальной терапии вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений, а также учитывая настороженность врачей в отношении пациентов с лекарственной аллергией, запрещать к применению всю группу бета-лактамов не представлялось возможным. В условиях стационара было проведено провокационное тестирование с лекарственными препаратами и подтверждена лекарственная аллергия на цефтриаксон и отсутствие перекрёстных аллергических реакций с другими цефалоспоринами, в том числе с идентичными боковыми цепями. Следовательно, можно говорить о том, что антигенной детерминантой послужила не отдельная структура, а вся молекула цефтриаксона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении цефтриаксона возможно развитие лекарственной гиперчувствительности замедленного типа, в том числе ФЛЭ. Важны характерная для ФЛЭ клиническая картина и детальный сбор фармакологического анамнеза, чтобы предположить причинно-значимый препарат. Однако необходимо отметить, что даже при правильно собранном фармакологическом анамнезе далеко не всегда удаётся предположить причинно-значимый лекарственный препарат. Учитывая перекрёстную реактивность между препаратами группы цефалоспоринов и возможные перекрёстные реакции с другими бета-лактамами, при выявлении лекарственной аллергии на цефалоспорины без дополнительного обследования необходимо запрещать все бета-лактамы антибиотики. В представленном нами случае помимо разрешения других бета-лактамов необходимо было максимально сузить запреты в применении лекарственных препаратов группы цефалоспоринов. Учитывая риск развития реакции и возможную пользу для пациента, было проведено провокационное тестирование, которое позволило запретить всего лишь один лекарственный препарат (цефтриаксон). Для пациента с первичным иммунодефицитом это особенно важно.

В данный момент единственным эффективным методом предотвращения развития рецидива ФЛЭ является исключение из применения причинно-значимых лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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: А.С. Шубина — обзор литературных источников, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи, курация пациента; Т.Н. Мясникова, Е.А. Фролов — наблюдение за лечебно-диагностическим процессом, обзор литературных источников, сбор и анализ литературных данных, подготовка и редактирование текста статьи; В.В. Смирнов — участие в лечебно-диагностическом процессе, написание текста и редактирование статьи; Е.А. Латышева — курация пациента, обзор и анализ литературных источников, подготовка и редактирование текста статьи.

Информированное согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the search and analytical work and the preparation of the manuscript.

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. A.S. Shubina — literature review, collection, and analysis of literary sources, writing text and editing the article, curation; T.N. Myasnikova, E.A. Frolov — supervision, treatment and diagnostic process, literature review, analysis of literary sources, preparation and editing of the text of article; V.V. Smirnov — participation in the diagnostic and treatment process, writing the text and editing the article; E.A. Latysheva — curation, literature review, analysis of literary sources, editing the text of the article.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in the Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // *Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9237. P. 1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
2. Johansson S., Bieber T., Dahl R., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113, N 5. P. 832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
3. Gomes E.R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 5, N 4. P. 309–316. doi: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33
4. Pichler W.J. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to Tcell activation. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger, 2007. P. 168–189. doi: 10.1159/000104199
5. Dilek N., Özkol H.U., Akbaş A., et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study // *Postepy Dermatol Alergol*. 2014. Vol. 31, N 6. P. 368–371. doi: 10.5114/pdia.2014.43881
6. Turk B.G., Gunaydin A., Ertam I., et al. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance // *Cutan Ocul Toxicol*. 2013. Vol. 32, N 1. P. 41–45. doi: 10.3109/15569527.2012.702837
7. Романова Т.С. Особенности диагностики in vivo лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008700524>. Дата обращения: 15.06.2022.
8. Романова Т.С., Мясникова Т.Н., Хлудова Л.Г., и др. Лекарственная фиксированная эритема в практике врача аллерголога-

иммунолога // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 1. С. 36–40.

9. Mizukawa Y., Yamazaki Y., Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158, N 6. P. 1230–1238. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08516.x

10. Teraki Y., Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing regulatory CD4+ T cells in fixed drug eruption // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 112, N 3. P. 609–615. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01624-5

11. Byrd R.C., Mournighan K.J., Baca-Atlas M., et al. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine // *JAAD Case Rep*. 2018. Vol. 4, N 9. P. 953–955. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.013

12. Gavin M., Sharp L., Walker K., et al. Contrast-induced generalized bullous fixed drug eruption resembling Stevens-Johnson syndrome // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019. Vol. 32, N 4. P. 601–602. doi: 10.1080/08998280.2019.1644147

13. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А. Изучение эффективности и безопасности нового цефалоспоринового антибиотика при лечении острого бактериального риносинусита // *Вестник оториноларингологии*. 2016. Т. 81, № 6. С. 73–77. doi: 10.17116/otorino201681673-77

14. Pichichero M.E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007. Vol. 57, N 3, Suppl. P. 13–18. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004

15. Piovani D., Clavenna A., Cartabia M., et al. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children //

Eur J Clin Pharmacol. 2012. Vol. 68, N 6. P. 997–1005. doi: 10.1007/s00228-011-1204-3

16. Romano A., Valluzzi R.L., Caruso C., et al. Evaluating immediate reactions to cephalosporins: time is of the essence // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 4. P. 1648–1657. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.032

17. Hassoun-Kheir N., Bergman R., Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions // *Int J Dermatol*. 2016. Vol. 55, N 11. P. 1219–1224. doi: 10.1007/s12016-022-08924-2

18. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Данилычева И.В., и др. Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 4. С. 140–148. doi: 10.36691/RJA1488

19. Ozkaya E., Mirzoyeva L., Jhaish M.S. Ceftriaxone-induced fixed drug eruption: first report // *Am J Clin Dermatol*. 2008. Vol. 9, N 5. P. 345–347. doi: 10.2165/00128071-200809050-00011

20. Kaur I., Singh J. Cutaneous drug reaction with intravenous ceftriaxone // *Indian J Pharmacol*. 2009. Vol. 41, N 6. P. 284–285. doi: 10.4103/0253-7613.59933

21. Byrne A., Ben-Shoshan M. An adolescent male presenting with nonpigmenting fixed drug eruption to ceftriaxone // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. P. 137, N 2. P. 41. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.136

22. Mitre V., Applebaum D.S., Albahrani Y., et al. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review // *Dermatol Online J*. 2017. Vol. 23, N 7. P. 13030/qt25v009gs. doi: 10.5070/D3237035734

REFERENCES

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9

2. Johansson S, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591

3. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309–316. doi: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33

4. Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T cell activation. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. P. 168–189. doi: 10.1159/000104199

5. Dilek N, Özkol HU, Akbaş A, et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):368–371. doi: 10.5114/pdia.2014.43881

6. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I, et al. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(1):41–45. doi: 10.3109/15569527.2012.702837

7. Romanova TS. Features of in vivo diagnosis of drug allergy occurring in a delayed type [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 24 p. (In Russ). Available from: <https://search.rsl.ru/record/01008700524>. Accessed: 15.06.2022.

8. Romanova TS, Myasnikova TN, Khludova LG, et al. Medicinal fixed erythema in the practice of an allergist-immunologist. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(1):36–40. (In Russ). doi: 10.36691/RJA335

9. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1230–1238. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08516.x

10. Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing regulatory CD4+ T cells in fixed drug eruption. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):609–615. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01624-5

11. Byrd RC, Mournighan KJ, Baca-Atlas M, et al. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine. *JAAD Case Rep*. 2018;4(9):953–955. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.013

12. Gavin M, Sharp L, Walker K, et al. Contrast-induced generalized bullous fixed drug eruption resembling Stevens-Johnson syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(4):601–602. doi: 10.1080/08998280.2019.1644147

13. Savlevich EL, Kozlov VS, Zharkikh MA. Study of the efficacy and safety of a new cephalosporin antibiotic in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Bulletin Otorhinolaryngology*. 2016;81(6):73–77. (In Russ). doi: 10.17116/otorino201681673-77

14. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3, Suppl):13–18. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004

15. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, et al. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur J Clinical Pharmacology*. 2012;68(6):997–1005. doi: 10.1007/s00228-011-1204-3

16. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Evaluating immediate reactions to cephalosporins: time is of the essence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1648–1657. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.032

17. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol.* 2016;55(11):1219–1224. doi: 10.1007/s12016-022-08924-2

18. Latysheva TV, Latysheva EA, Danilycheva IV, et al. Features of the course of chronic spontaneous urticaria in patients with general variable immune insufficiency and hypogammaglobulinemia. *Russian Journal of Allergy.* 2021;18(4):140–148. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1488

19. Ozkaya E, Mirzoyeva L, Jhaish MS. Ceftriaxone-induced fixed drug eruption: first report. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(5):345–347. doi: 10.2165/00128071-200809050-00011

20. Kaur I, Singh J. Cutaneous drug reaction with intravenous ceftriaxone. *Indian J Pharmacol.* 2009;41(6):284–285. doi: 10.4103/0253-7613.59933

21. Byrne A, Ben-Shoshan M. An adolescent male presenting with nonpigmenting fixed drug eruption to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):41. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.136

22. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, et al. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J.* 2017;23(7):13030/qt25v009gs. doi: 10.5070/D3237035734

ОБ АВТОРАХ

* Шубина Алина Сергеевна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-1218>;
e-mail: Shubenjn96@mail.ru

Мясникова Татьяна Николаевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;
eLibrary SPIN: 4684-3112; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Фролов Евгений Александрович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;
eLibrary SPIN: 5963-4062; e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Смирнов Валерий Валерьевич, д.фарм.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>;
eLibrary SPIN: 4171-3871;
e-mail: smirnov_v_v_1@staff.sechenov.ru

Латышева Елена Александровна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ea.latysheva@nrccii.ru

AUTHORS' INFO

* Alina S. Shubina, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-1218>;
e-mail: Shubenjn96@mail.ru

Tatiana N. Myasnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;
eLibrary SPIN: 4684-3112; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Evgeny A. Frolov, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;
eLibrary SPIN: 5963-4062; e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Valery V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharm.); Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>;
eLibrary SPIN: 4171-3871;
e-mail: smirnov_v_v_1@staff.sechenov.ru

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ea.latysheva@nrccii.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author