

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства

*На правах рукописи*

Мясникова Татьяна Николаевна

**Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности**

Специальность: 3.2.7. Иммунология

Диссертация  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант**

д.м.н., профессор Латышева Т.В.

**МОСКВА 2025 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Эпидемиология и причины развития лекарственной гиперчувствительности.....	17
1.2 Классификация побочных реакций на лекарственные препараты.....	26
1.3 Патогенез лекарственной аллергии.....	28
1.4 Лекарственные препараты – аллергены.....	30
1.5 Диагностика лекарственной аллергии.....	31
1.6 Характеристика лекарственной гиперчувствительности в зависимости от причинно-значимых лекарственных препаратов.....	36
1.6.1 Бета-лактамы антибиотики.....	36
1.6.2 Нестероидные противовоспалительные препараты.....	45
1.6.3 Лекарственные препараты, применяемые в интраоперационном периоде.....	52
1.6.4 Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.....	58
1.6.5 Флуконазол.....	64
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
2.1 Дизайн исследования (этапы) и группы больных.....	66
2.2 Методы клинического обследования.....	68
2.3 Методы аллергологического обследования.....	68
2.4 Методы тестирования с лекарственными препаратами <i>in vivo</i> .....	69
2.4.1 Кожные тесты с лекарственными препаратами.....	69
2.4.2 Провокационный дозируемый тест с лекарственными препаратами.....	85
2.5 Статистический анализ.....	86

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	88
3.1 Анализ демографических и клинических данных пациентов с предполагаемым диагнозом лекарственная гиперчувствительность.....	88
3.2 Анализ клинических проявлений, причинно-значимых лекарственных препаратов при лекарственной гиперчувствительности немедленного типа.....	91
3.3 Анализ клинических проявлений, причинно-значимых лекарственных препаратов при лекарственной аллергии замедленного типа.....	96
3.4 Анализ демографических, клинических данных, информативности кожного тестирования <i>in vivo</i> у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к определенным группам лекарственных препаратов.....	111
3.4.1 Бета-лактамы антибиотики.....	111
3.4.2 Нестероидные противовоспалительные препараты .....	146
3.4.3 Лекарственные препараты, применяемые в интраоперационном периоде.....	184
3.4.4 Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.....	190
3.4.5 Флуконазол.....	211
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ .....	216
ВЫВОДЫ.....	259
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	261

## Список сокращений

- DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными поражениями
- IgA – иммуноглобулин А
- IgE – иммуноглобулин Е
- MRGPRX2 – Mas рецептор, связанный с G-белком-X2 (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2)
- n – количество
- SDRIFE – симметричная лекарственная экзантема с поражением складок и сгибов
- Th1 – Т-хелперы 1 типа
- Th2 – Т-хелперы 2 типа
- АД – артериальное давление
- АО – ангиоотек
- АПК – антиген-презентирующая клетка
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АШ – анафилактический шок
- В/к – внутрикожные
- ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ИЛ – интерлейкин
- ИФН-γ – интерферон-гамма
- йРКС – йодсодержащие рентгеноконтрастные средства
- КАД – контактный аллергический дерматит
- кЕдА/л – килоединица антител в литре крови
- ЛА – лекарственная аллергия
- ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа
- ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа
- ЛГ – лекарственная гиперчувствительность
- ЛГЗТ – лекарственная гиперчувствительность замедленного типа
- ЛГНТ – лекарственная гиперчувствительность немедленного типа
- ЛП – лекарственный препарат
- МПЭ – макулопапулезная экзантема

МРПД – миорелаксанты периферического действия

МЭЭ – многоформная экссудативная эритема

НЛГ – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам

НЛГКА – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам в виде крапивницы/ангиоотека или крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией

НЛГКА+К – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам в виде крапивницы/ангиоотека или крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией с сопутствующей крапивницей

НЛГКА-К – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам в виде крапивницы/ангиоотека или крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией без сопутствующей крапивницы

НЛГКАР – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам в виде крапивницы/ангиоотека и респираторных проявлений

НЛГР – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам в виде ринореи/бронхоспазма

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НРП – нежелательная реакция на лекарственный препарат

ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез

ПДТ – провокационный дозируемый тест

ССД – синдром Стивенса-Джонсона

ТЭН – токсический эпидермальный некролиз

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема

ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1 типа

ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа

ЧДД – частота дыхательных движений

### **Список сокращений статистических показателей**

CI – доверительный интервал

M – среднее значение

Me – медиана

OR – отношение шансов

Sd – стандартное отклонение

Q<sub>1</sub> – нижний квартиль

Q<sub>3</sub> – верхний квартиль

U-тест – U-критерий Манна-Уитни

## Введение

### Актуальность темы исследования

Актуальность изучения лекарственной гиперчувствительности (ЛГ) несомненна, так как в работе специалистов аллергологов-иммунологов лекарственная аллергия (ЛА) занимает особое место. Это обусловлено тем, что с проблемой ЛА сталкиваются врачи всех специальностей, но определение причинно-значимых лекарственных препаратов (ЛП), выбор тактики обследования пациентов с ЛА, ответственность за принятие решения о возможности применения тех или иных ЛП лежит именно на враче аллергологе-иммунологе.

Появление большого числа новых ЛП приводит к тому, что их применение увеличивает количество осложнений лекарственной терапии. Зачастую, пациенты занимаются самолечением и бесконтрольно применяют ЛП, в то время как частые короткие курсы терапии могут способствовать сенсibilизации к ЛП [110, 170, 323]. Но, следует учитывать, что даже правильно назначенный ЛП может вызвать ЛА.

Отмечено, что побочные реакции на ЛП встречаются у 1/10 части населения планеты и у 20% госпитализированных больных. При этом только 10% от всех побочных реакций обусловлено ЛГ [42].

Несмотря на то, что фармакологическое действие ЛП хорошо известно и изучено, к сожалению, предсказать развитие ЛГ невозможно, так как в развитии реакций ЛГ большое значение имеют индивидуальные особенности реактивности организма. Интенсивность биотрансформации ЛП и преобладание тех или иных ее путей в каждом конкретном случае может значительно отличаться. При этом не следует забывать, что причиной развития ЛА может быть не только сам ЛП, но и его метаболиты [110, 252, 317].

Выраженность реакций ЛГ может быть различной по клиническим проявлениям их течения и степени тяжести, вплоть до летальных исходов. Lazagou J. et al. показали, что в США зарегистрировано 106000 смертельных случаев в год из-за побочных реакций на ЛП у госпитализированных пациентов. Общая частота

серьезных побочных реакций на лекарства у госпитализированных пациентов составляет 6,7%, при этом фатальные реакции встречались в 0,32% случаев [210].

Необходимо подчеркнуть, что большие финансовые затраты на лечение и реабилитацию больных с ЛА представляют важнейшую социально-экономическую проблему. Удлинение сроков госпитализации, увеличение расходов на лечение реакций относятся к прямым финансовым затратам, оплата временной нетрудоспособности, подбор альтернативных ЛП – к косвенным [142, 201, 207, 300, 306].

В настоящее время диагностика ЛА остается одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии [81, 170]. Необоснованный запрет на прием ЛП приводит не только к изменению рекомендованной схемы лечения, но и к отказу от лечения, что, в свою очередь, снижает эффективность лечения, ухудшает течение основного заболевания и увеличивает финансовые затраты на лечение [112, 130, 200, 217]. Напротив, несвоевременное выявление причинно-значимого ЛП приводит к развитию повторной, как правило, более тяжелой аллергической реакции, которая может привести к жизнеугрожающим осложнениям.

Таким образом, чрезвычайно актуальной задачей современной аллергологии является разработка информативных общедоступных методов для диагностики ЛП, создание системных подходов и внедрение алгоритмов обследования пациентов с ЛА в зависимости от клинических проявлений, что определяет предполагаемые механизмы развития реакции, и причинно-значимого ЛП.

### **Степень разработанности темы исследования**

В течение многих десятилетий вопросы диагностики ЛА остаются до конца нерешенными, поэтому в настоящее время нет ни одного универсального абсолютно точного безопасного теста для диагностики ЛА. В ФГБУ «ГНЦ Институте иммунологии» ФМБА России занимаются проблемой ЛА более 40 лет. Учитывая сложности в формировании групп пациентов, различный патогенез перенесенной реакции согласно клиническим проявлениям в зависимости от ЛП-



триггера, возникают сложности в определении диагностической значимости проводимых тестов *in vivo*.

На современном этапе выделяют различные фенотипы реакций ЛП в зависимости от механизмов и времени их развития, клинических проявлений, что является ключевым моментом для выбора методов тестирования и определения алгоритма обследования [130, 197].

Недоступность в широкой клинической практике многих тестов *in vitro* из-за сложности в проведении, необходимости дорогого оборудования и реактивов, а, главное, разноречивости данных по чувствительности и специфичности этих методов, приводит к необходимости проведения тестирования непосредственно на больном, что связано с определенными рисками для пациента. Для минимизации этих рисков, уменьшения необоснованных запретов на применение тех или иных ЛП, исследователи всего мира ведут активный поиск тестов для диагностики ЛА, для чего необходимо систематизировать данные о ЛА в зависимости от причинно-значимого ЛП и клинических проявлений. Решение рассматриваемых вопросов поможет практическим врачам дифференцированно подходить к выбору диагностических методов ЛА в каждом конкретном случае.

### **Цель исследования**

Создание системного подхода к диагностике лекарственной гиперчувствительности в зависимости от предполагаемого механизма развития и причинно-значимого лекарственного препарата и разработка ее алгоритмов.

### **Задачи исследования**

1. Сформировать группы пациентов в зависимости от предполагаемого механизма развития лекарственной гиперчувствительности и причинно-значимого лекарственного препарата.
2. Оценить диагностическую значимость кожных тестов *in vivo* на примере бета-лактамовых антибиотиков, миорелаксантов периферического

действия, йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, противогрибковых препаратов группы азолов у пациентов с лекарственной аллергией на них.

3. Выявить значимые перекрестные аллергенные детерминанты внутри группы бета-лактамов антибиотиков, ответственные за развитие лекарственной аллергии на эту группу препаратов, что позволит выбрать из нее лекарственные препараты для дальнейшего применения.

4. Определить частоту развития лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам, йодсодержащим рентгеноконтрастным средствам, препаратам для общей анестезии у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к этим группам препаратов.

5. Определить спектр перекрестной лекарственной аллергии среди противогрибковых препаратов группы азолов при фиксированной лекарственной эритеме на флуконазол.

6. Разработать опросник, позволяющий усовершенствовать сбор фармакологического анамнеза у пациентов с предполагаемой лекарственной гиперчувствительностью.

7. Разработать алгоритмы диагностики лекарственной гиперчувствительности в зависимости от предполагаемых механизмов ее формирования.

### **Положения, выносимые на защиту**

Выявлены основные клинические проявления лекарственной гиперчувствительности немедленного типа (ЛГНТ), лекарственной аллергии немедленного типа (ЛАНТ), лекарственной аллергии замедленного типа (ЛАЗТ); важнейшие ЛП-триггеры; ЛП с наименьшим риском развития ЛГ внутри конкретных групп.

Показано, что чувствительность кожного тестирования зависит от типа реакции и причинно-значимого ЛП.

Доказано, что боковая цепь бета-лактамов антибиотиков является основной аллергенной детерминантой, отвечающей за перекрестные аллергические реакции

внутри этой группы; первое введение цефалоспоринов при проведении очередного курса лечения наиболее опасно для развития ЛАНТ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведен углубленный анализ репрезентативной выборки пациентов с ЛГ, проживающих в различных регионах России, на основании фармакологического анамнеза, клинической характеристики, проведенного тестирования с ЛП *in vivo*, который позволил определить специфику клинических проявлений ЛГ в зависимости от причинно-значимого ЛП, особенности, связанные с полом, возрастом появления первой реакции на ЛП.

Определена частота встречаемости различных клинических проявлений при ЛГНТ и ЛАЗТ. Выделены основные группы ЛП-триггеров ЛГ.

Впервые оценена диагностическая значимость кожного тестирования *in vivo* у данной выборки пациентов с такими лекарственными препаратами, как бета-лактамы антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты периферического действия, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (йРКС), противогрибковые препараты из группы азолов.

Разработаны подходы к диагностике ЛА, основывающиеся на физико-химических и фармакокинетических свойствах лекарственных средств из группы бета-лактамов антибиотиков, которая наиболее широко применяется в клинической практике, позволяющие снизить количество ограничений на их применение.

Впервые определены конкретные ЛП внутри группы НПВП, йРКС, препаратов для общей анестезии, наиболее часто вызывающие ЛГ.

Созданы алгоритмы обследования пациентов в зависимости от механизмов развития ЛГ.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении знаний о распространенности, этиологии, патогенезе ЛА. Благодаря проведенной работе, выявлены клинические особенности ЛА в зависимости от причинно-значимого ЛП.

Показано, что развитие ЛА на бета-лактамы антибиотики зависит от химического строения боковых цепей, в то время как тиазолидиновое кольцо не влияет на особенности развития ЛА в большинстве случаев.

Статистически доказано, что вероятность развития ЛГ зависит от применения конкретного ЛП.

Научно-практической значимостью работы является то, что разработанные подходы к диагностике ЛГ позволят врачу аллергологу-иммунологу определить объем необходимого тестирования для выявления причинно-значимого ЛП. Выявлены ЛП с наименьшим риском развития ЛГ.

Разработанный подход к определению причинно-значимых антигенных детерминант бета-лактамы антибиотиков, отвечающих за перекрестную сенсibilизацию, позволит врачу аллергологу-иммунологу сузить спектр противопоказаний к назначению ЛП из этой группы. Выявление ЛП с наименьшим риском развития ЛГ даст возможность снизить частоту ее развития.

Полученные результаты привели к созданию опросника для оценки наличия ЛГ у пациента на основании внесенных данных, что поможет врачу аллергологу-иммунологу выявить предполагаемый ЛП-триггер или снять диагноз ЛГ.

В результате проведенной работы разработаны алгоритмы диагностики ЛАНТ, ЛАЗТ, неаллергической ЛГНТ к НПВП.

## **Степень достоверности результатов исследования.**

Диссертационная работа выполнена на современном уровне, для написания которой проведено достаточное количество наблюдений с использованием доказательной базы с применением доступных на сегодняшний день методов обследования. Достоверность полученных результатов базируется на

многофакторном анализе фактических данных обследования пациентов репрезентативной выборки с использованием обоснованных методологий, современных методик сбора и статической обработки полученных результатов с учетом целей и задач проведенного исследования.

### **Личное участие автора**

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования, непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, личном участии в апробации результатов исследования, в непосредственном личном участии в постановке тестов *in vivo* для подтверждения или исключения лекарственной аллергии, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по теме выполненных работ.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на: международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (14-17 мая 2014 г., г. Казань); краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии в педиатрии» (29 мая 2015 г., г. Барнаул); XIII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (20 февраля 2015 г., г. Москва); конгрессе Российской ассоциации радиологов «Актуальные и спорные вопросы применения контрастных средств» (5 ноября 2015 г., г. Москва); Всероссийской конференции «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача» (26 февраля 2016 г., г. Москва); XIV международным конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (24 марта 2017 г., г. Москва); Научно-практической конференции «Аллергология и дерматология: общие проблемы – оптимальные решения», VI Московская сессия (12 декабря 2017 г., г. Москва); Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология — практическому здравоохранению» (27 февраля 2018 г., г. Москва);

XXXXV научно-практическом семинаре, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (18 октября 2018 г., г. Москва); семинаре «Аллергология-иммунология: от теории к практике» (21 ноября 2018 г., г. Москва); Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (1 марта 2019 г., г. Москва); XV Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (23 мая 2019 г., г. Москва); Иммунологическом форуме (27 июня 2019 г., г. Новосибирск); Научно-практической конференции «Междисциплинарные вопросы аллергологии и иммунологии» (13 ноября 2019 г., г. Москва); Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (16 ноября 2019 г., г. Казань); семинаре «Аллергология: новые горизонты» (17 марта 2021 г., г. Москва); XVII Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (23-25 июня 2021 г., г. Москва); Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (2-3 декабря 2021 г., г. Москва); XVIII Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (8-10 июня 2022 г., г. Москва); III Научно-практической конференции аллергологов-иммунологов Северо-Кавказского Федерального округа (21 октября 2022 г., г. Нальчик); конференции «Все об ангиоотеках» (27 октября 2022 г., г. Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии» (26 мая 2023 г., г. Барнаул); XIX Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (1-2 июня 2023 г., г. Москва); III Международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты клинической и эстетической гинекологии» (30 сентября 2023 г., г. Москва); Первом Межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии (9 октября 2023 г., г. Москва); конференции «Все об ангиоотеках» (5 апреля 2024 г., г. Москва); XX Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (10-11 июня 2024 г., г. Москва).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования и разработанные схемы обследования внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и явились основой для создания федеральных и ведомственных рекомендаций: «Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей» (2012 г., утверждены президиумом РААКИ); «Аллергология. Федеральные клинические рекомендации» (2014 г., утверждены президиумом РААКИ, одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации); «Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации» (2015 г., одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации); «Методические рекомендации: Диагностика лекарственной гиперчувствительности к местным анестетикам» (2018 г., утверждены президиумом РААКИ, одобрены ФМБА России); «Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку» (2020 г., утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2022 г., пересмотрены Министерством здравоохранения Российской Федерации); «Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии» (2023 г., утверждены президиумом РААКИ, протокол №23 от 17.04.2023), которые служат основой для выработки оптимальной тактики ведения пациентов с ЛА как для врачей аллергологов-иммунологов, так и врачей смежных дисциплин всех уровней. В совокупности, полученные в ходе исследования данные должны не только усовершенствовать подходы к обследованию пациентов с ЛГ, но и оптимизировать работу врача аллерголога-иммунолога.

## **Публикации**

Основные результаты диссертации представлены в 34 публикациях общим объемом 377 страницы, в том числе 22 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и

высшего образования Российской Федерации, 5 монографий, 1 патент, 6 статей в периодической научной печати.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 294 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, выводы, список литературы. Работа включает 31 таблицу и 74 рисунка. Библиографический указатель включает 328 источников (26 отечественных, 302 зарубежных).



## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиология и лекарственные препараты-триггеры лекарственной гиперчувствительности

В литературе описаны разноречивые данные о распространенности ЛГ. Пациенты, находящиеся на стационарном лечении, в 1-15% случаев отмечают те или иные побочные реакции на медикаменты, однако, только у 5-10% из них ЛГ обусловлена участием аллергических механизмов [1, 16, 42, 56, 76, 107, 109, 110, 200, 289, 302, 306, 311]. Такой разброс данных связан с тем, что проводимые эпидемиологические исследования основываются на различных критериях. Одни исследования анализируют данные амбулаторных пациентов, другие – пациентов стационара; одни – немедленные реакции ЛГ, другие – замедленные; одни – в острую фазу реакции, другие – после перенесенной реакции; одни – детей, другие – взрослых и т.д. [269, 311].

Нежелательные реакции на препараты (НРП) являются причиной госпитализации у 3-6% пациентов и развиваются у 10-15% госпитализированных пациентов. При этом ЛА развивается менее, чем в 10% случаев. ЛА встречается в 1-2% случаев от всех госпитализаций, как причина госпитализации, и у 3-5% всех госпитализированных больных, как осложнение лечения. Но точно оценить частоту встречаемости ЛА в общей популяции не представляется возможным [110, 311].

Lazarou J. et al. провели метаанализ 39 проспективных исследований в период с 1966 по 1996 гг. и показали, что у 15,1% госпитализированных пациентов отмечаются побочные реакции на ЛП, у 3,1-6,2% пациентов госпитализация связана с реакцией на ЛП [210].

Bouvy J.C. et al., провели анализ европейских исследований, опубликованных с 2000 по 2014 гг., по распространенности НРП у стационарных пациентов и реакций, развившихся в течение госпитализации. Авторы пришли к выводу, что средний процент госпитализаций из-за НРП – 3,5%, а средний процент развития НРП в стационаре – 10,1% [76].

Smyth R.M. et al., провели поиск статей о НРП в 19 электронных системах и проанализировали 102 исследования (102 исследования оценивали причинно-следственную связь, 34 – проводили и оценку тяжести). Процент НРП, вызвавших госпитализацию, составил 0,4-10,3%, развитие НРП во время госпитализации – 0,6-16,8%. В 14 исследованиях отмечено, что НРП можно было избежать в 7-98% случаев. Таким образом, показано, что данные по НРП значительно различаются. Причинно-значимыми ЛП, которые вызывали реакции у стационарных больных, были антибактериальные и противосудорожные препараты, а у детей на амбулаторном этапе – антибактериальные и НПВП [38].

Ретроспективный анализ медицинской документации, как правило, не дает объективных цифр частоты встречаемости ЛА, а свидетельствует о распространении побочных реакций на ЛП [311].

Narig A. с соавторами, проанализировали аллергологический профиль 301 пациента. После скрининга в исследование были включены 202 пациента с ЛГ в анамнезе (509 эпизодов ЛА). После опроса пациентов у 61% (123 пациента) были внесены значимые изменения в их фармакологический анамнез. Всего было внесено 228 изменений [91].

Thong B., Tan T. провели анализ статей, опубликованных в Medline с 1966 по 2010 гг., и отметили, что большинство публикаций оценивали только кожные реакции на ЛП, другие исследования – только реакции на отдельную группу ЛП. Подтверждение ЛА было основано на анализе медицинских карт, а не на проведении тестирования. Авторы выделили 2 проспективных исследования по ЛА с поражением кожи, но данные о распространенности ЛА получились различными. По данным Fiszenson-Albala F. et al., частота встречаемости ЛА с кожными проявлениями составила 3,6 на 1000 госпитализированных больных [28]. По данным Hernández-Salazar A. et al., в 2 раза чаще (7,0 на 1000 госпитализированных пациентов) [144]. Также авторы выделили 2 исследования, в которых оценивали как кожные, так и системные проявления ЛА, при этом все случаи были подтверждены врачом аллергологом и были зарегистрированы в электронной базе. Но даже в этих исследованиях полученные данные отличались:

частота развития ЛА – 1,8-4,2 на 1000 госпитализаций, НРП – 0,40-4,84%, из них ЛА подтверждена 19,8-57,4% [132, 308].

По данным Thong B. et al., зарегистрировано 366 случаев (0,4%) реакций на ЛП из 90190 госпитализаций, при этом только в 210 случаях ЛА подтверждена аллергологом. Кожные высыпания отмечены в 95,7% случаев, при этом тяжелые поражения кожи – в 5,2%; системные реакции – в 30%. Наиболее частые причинно-значимые ЛП – антибактериальные и противоэпилептические [132].

По данным Park C. et al., зарегистрировано 2682 случаев (4,84%) нежелательной реакции на ЛП из 55432 госпитализаций. Тяжелые реакции при ЛАЗТ (синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН)) встречались в 1% случаев, при ЛАНТ (анафилаксия) – в 11%. В этом исследовании антибиотики были также наиболее частыми ЛП-триггерами (32%), в меньшем проценте отмечены реакции на РКВ и противоопухолевые препараты [308].

Gamboa P.M. проведено проспективное исследование. Из 4991 пациентов, впервые обратившихся к аллергологу, было выделено 732 пациента, причиной обращения которых была ЛА. Диагноз был подтвержден в 26,6% случаев, а снят в 37,2%. Кожные поражения отмечены в 75% случаев, анафилаксия – в 10%. Основными группами причинно-значимых препаратов были бета-лактамы антибиотики (47%, из них амоксициллин был причиной в 63%), НПВП (29%), пиразолоны (10%). Отмечено, что ЛА занимает 3 место по обращаемости к аллергологу после бронхиальной астмы и аллергического ринита [161].

В других исследованиях также показано, что антибиотики и НПВП относятся к самым частым причинам ЛА [110, 143, 261, 302].

По данным Kilimajer J. et al., ЛГНТ встречается чаще (63,51%), чем лекарственная гиперчувствительность замедленного типа (ЛГЗТ) [146].

В Европе был проведен системный метаанализ и было показано, что частота встречаемости анафилаксии составляет 0,3% в популяции [301]. По данным американских коллег, анафилаксия затрагивает до 2% населения [145].

Wood R. et al. отметили, что частота встречаемости анафилаксии в общей популяции составляет 1,6%, и ЛПП были триггерами анафилаксии в 34% случаев [51].

По данным европейского регистра анафилаксии (59 центров), который включал 3333 случая анафилаксии, у взрослых ЛПП были на втором месте после яда перепончатокрылых среди причин анафилаксии. Анафилаксия на ЛПП встречалась в меньшем проценте случаев (22,4%). А у детей ЛПП были причиной анафилаксии лишь в 4,8% случаев. Как правило, анафилаксия развивалась в течение 30 минут, но при анафилаксии на ЛПП время развития реакции могло быть и более 4 часов [153].

Есакова Н.В. с соавт., провели ретроспективный анализ историй болезни детей (1197 пациентов), госпитализированных в детскую больницу г. Москвы с 2016 по 2020 гг. с острыми аллергическими системными реакциями. Частота анафилаксии составила 7,18%. ЛПП были на втором месте (5%) среди причин развития анафилаксии [2].

Также европейскими коллегами были изучены данные европейского регистра анафилаксии за двенадцатилетний период (2007-2019 гг.), который включал 1815 зарегистрированных случаев анафилаксии, вызванной ЛПП (чаще других ЛПП-триггерами были анальгетики и антибиотики), которые были на третьем месте среди причин развития анафилаксии. Чаще анафилаксия развивалась у женщин и лиц пожилого возраста. У детей анафилаксия на ЛПП встречалась крайне редко. Поражение кожи и слизистых оболочек отмечено в 84,02% случаев, органов дыхания – в 71,63%, сердечно-сосудистой системы – в 68,93%, желудочно-кишечного тракта – в 30,25%. Анафилаксия на ЛПП была более тяжелой, чем на другие триггеры, чаще развивалась в лечебных учреждениях. Госпитализации при анафилаксии на ЛПП и применение эпинефрина были чаще, по сравнению с анафилаксией на другие триггеры (пищевые продукты, яд насекомых). При поражениях кожи чаще применяли антигистаминные препараты и системные глюкокортикостероиды. При развитии желудочно-кишечных симптомов эпинефрин применяли реже [122].

Dhopeswarkar N. et al. отметил, что в США частота встречаемости анафилаксии, индуцированной ЛП, 1,1% (у 19836 пациентов из 1756481). При этом наиболее часто анафилаксия была вызвана приемом препаратов пенициллинового ряда (45,9 на 10000), реже антибактериальными сульфаниламидами (15,1 на 10000) и НПВП (13,0 на 10000). Риск развития анафилаксии, триггером которой был ЛП, повышался у пациентов с белым цветом кожи, у женщин, при системном мастоцитозе, синдроме Шегрена и бронхиальной астме. Уровень сывороточной триптазы определен менее, чем у 1% пациентов. Обратились на консультацию к аллергологу лишь 8,0% [127].

Yu R. Et al., проанализировали базу данных FDA о нежелательных реакциях на ЛП с 1999 по 2019 гг., в которой было зафиксировано 47496 случая анафилаксии, что составило 0,27% от всех побочных реакций на ЛП. При этом летальный исход был в 6,28% случаев. Средний возраст пациентов был 52 года. Анафилаксия на ЛП у женщин встречалась немного чаще (62,71%). ЛП, наиболее часто вызывающие анафилаксию, это антибиотики, моноклональные антитела, НПВП, ацетаминофен. Отмечено, что антибиотики и препараты, применяемые в интраоперационном периоде, наиболее часто вызывают анафилаксию с летальным исходом [141].

Сафина Л.В. с соавт., провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов (1619 пациентов), госпитализированных с острыми аллергическими реакциями в стационар г. Казань. Основным этиологическим фактором были ЛП (49,2%). Анафилактический шок (АШ) отмечен в 9,4% случаев. Было показано, что за восьмилетний период в пять раз увеличилось количество госпитализаций с острыми аллергическими реакциями [3].

Среди ЛП основными причинами развития анафилаксии могут быть и препараты для химиотерапии (соли платины, таксаны), моноклональные антитела. [84].

Gomes E. et al., показали, что в Португалии ЛА выявлена у 7,8% общей популяции: 4,5% - на препараты пенициллинового ряда или другие бета-лактамы антибиотики, 1,9% – аспирин и другие НПВП, 1,5% – другие ЛА. Наиболее часто среди бета-лактамов триггерным фактором были пенициллин G и

V (76,2%), реже амоксициллин и клавулановая кислота (14,3%); среди НПВП – ацетилсалициловая кислота (18,2%) и ибупрофен (18,2%). Точное название ЛП удавалось узнать менее чем в 1/3 случаев. Женщины (10,2%) чаще указывали в анамнезе на ЛА, чем мужчины (5,3%). Самыми частыми клиническими проявлениями были поражения кожи (63,5%). Большинство реакций были немедленными (78,5%). Обследование для определения спектра ЛА проведено лишь половине больных [281].

По данным Kilimajer J. et al., из 844 пациентов был отобран 151 пациент, у которых было 1026 реакций ЛГ. Данных об атопии не получено у 59,2%. Диагностика ЛГ была проведена по анамнезу в 38,5%, по результатам ПДТ – в 32,8%, кожных тестов – в 26,8%, по специфическим иммуноглобулинам E (IgE) – в 1,9%. Основными группами ЛП-триггеров были НПВП (42,8%), бета-лактамы антибиотики (25,9%), йРКС (8,3%), цитостатики (4,3%), ЛП для местного применения (6,3%), другие ЛП (12,4%) [146].

По данным ретроспективного анализа историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в многопрофильном стационаре города Москвы отмечено, что НРП встречались в 13,3% случаев (246 пациентов из 1856 стационарных больных). Основными клиническими проявлениями были поражения кожи, которые встречались в 93,2% случаев. Основными группами причинно-значимых ЛП были препараты пенициллинового ряда (31,3%). У женщин НРП встречались в 1,6 раз чаще, чем у мужчин. При ретроспективном анализе историй болезни пациентов (n=234), госпитализированных в скорую помощь отделение лекарственных осложнений, было показано, что в 27,8% случаев реакция развивалась на ЛП из одной фармакологической группы. Реакции на ЛП у женщин встречались в 1,9 раз чаще, чем у мужчин [16].

Фассахов Р.С. с соавт. отметили, что у 263 из 491 пациентов, госпитализированных в аллергологическое отделение больницы №7 г. Казани (с 1992 по 2008 г.г.) причинами АШ были ЛП. Основными группами ЛП были НПВП, антибиотики и местные анестетики [4].

К жизнеугрожающим проявлениям ЛАЗТ относятся тяжелые кожные реакции (Severe Cutaneous Adverse Reaction – SCAR). Создан европейский регистр «RegiSCAR», в котором показаны схожие данные по странам, участвующим в EuroSCAR. По данным проведенных исследований, частота ТЭН во Франции составила 1,2 на 1 млн жителей в год [318], в Германии – 0,93 на 1 млн человек в год [319]. Однако по данным авторов из других стран частота встречаемости ССД/ТЭН варьировала в широких пределах от 1,4 до 6 на 1 млн человек в год, что, возможно, обусловлено меньшим количеством исследуемого населения и отличающимися критериями для постановки диагноза [32]. По данным немецких коллег, частота встречаемости ТЭН составила 0,93 на 1 млн человек, ССД – 1,1; средний возраст развития ТЭН – 63 года, ССД – 25 лет; ТЭН чаще встречался у женщин, ССД – у мужчин; смертность от ТЭН отмечена в 34% случаев, от ССД – в 1%. Наиболее частыми причинами развития ТЭН были антибактериальные препараты (сульфаниламиды, пенициллины, доксициклин), НПВП, реже – аллопуринол, противосудорожные препараты [319]. По данным французских коллег наиболее частыми причинами были сульфадиазин, изоксикам, оксифенбутазон, фенитоин, фенбуфен, котримоксазол [318].

По данным исследования, проведенного в Японии с 2000 по 2013 гг., в которое было включено 55 случаев ССД и 35 случаев ТЭН, было показано, что ЛП были причиной развития ТЭН в 100% случаев, а ССД – в 53,8%. Средний возраст пациентов с ССД и ТЭН был примерно одинаковый (55,1 и 56,6 лет соответственно). Смертность от ССД составила 1,9%, от ТЭН – 14,3% [272].

В России проведена единственная работа по ведению больных с острыми тяжелыми буллезными дерматозами, развившимися на прием ЛП, Латышевой Т.В. В исследование было включено 82 пациента (59 женщин и 23 мужчины), которым было проведено лечение и обследование. Отмечено, что 73% пациентов были в возрасте от 10 до 40 лет. В 100% случаев отмечена четкая связь развития реакции с приемом ЛП. В 79% случаев причинами приема ЛП были острые вирусные и бактериальные инфекции. Наиболее частыми ЛП-триггерами были

сульфаниламидные препараты и пиразолоны. Следует отметить, что в 12% случаев реакция развилась на один и тот же ЛП и была более тяжелой, чем первичная [8].

При некоторых заболеваниях отмечается повышенный риск развития ЛА. Например, у пациентов с муковисцидозом – на антибиотики [254], с ВИЧ – на сульфаниламидные препараты и аминопенициллины [102]. Было отмечено, что в Японии ЛА чаще развивается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, особенно при системной красной волчанке, синдроме Шегрена, болезни Стилла [324]. Chan S. et al. также показал, что у пациентов с ревматологическими заболеваниями ЛА встречается чаще (23,8%), чем в общей популяции (13,8%), что можно объяснить более частым приемом ЛП. Основными группами ЛП-триггеров были антибиотики (12,0%) и НПВП (5,1%) [259].

По данным Романовой Т.С., у пациентов с ЛАЗТ на аминопенициллины в 57% случаев причиной приема ЛП был острый инфекционный или воспалительный процесс, а в 43% – эрадикационная (*Helicobacter pylori*) терапия и профилактика инфекционных осложнений после стоматологических и хирургических манипуляций. При этом было 4 пациента с неоднократными эпизодами ЛАЗТ, у которых причинами приема аминопенициллинов были как острый воспалительный процесс, так и профилактика бактериальных осложнений [22].

10% родителей указывают в анамнезе детей реакцию хотя бы на один ЛП, но после аллергологического обследования диагноз подтверждается в низком проценте случаев [133].

Турецкие врачи провели исследование в 3 этапа. Сначала они провели опрос родителей детей: была ли реакция на ЛП в течение 2 часов после его введения. Было заполнено 10096 анкет. Вторым этапом исследования был подробный опрос родителей по телефону. На заключительном этапе дети с предполагаемой ЛГНТ были обследованы. По сообщениям родителей частота ЛГНТ составила 7,87% (792 ребенка). Однако после телефонного опроса родителей ЛА заподозрена лишь в 1,16% случаев. После диагностики частота ЛА составила 0,11% [260].

Gomes E.R. et al. провели опрос 1426 родителей. 60 из 67 пациентов предоставили документы, подтверждающие перенесенную ЛА. В результате



частота побочных реакций на ЛП составила 10,2%, а ЛА, подтвержденная медицинской документацией – 6,0%. Наиболее частыми были замедленные реакции на бета-лактамы антибиотики у очень маленьких детей. 39 пациентам из 60 было рекомендовано обследование. ЛА была подтверждена лишь у 3 детей (у 1 – кожные пробы, у 2 – ПДТ). В результате ЛА не подтверждена в 96% случаев [131].

Piccorossi A. et al. обследовали 637 ребенка с ЛА в анамнезе. По данным анамнеза, самыми частыми причинами развития ЛА были бета-лактамы антибиотики и НПВП. Поражения кожи наиболее часто отмечены при ЛА на бета-лактамы антибиотики, которая была подтверждена в большем проценте случаев при ЛАНТ (9,4% случаев: в 5,1% с помощью кожного тестирования, 5,5% – провокационного дозируемого теста (ПДТ)) по сравнению с ЛАЗТ (8,1%: в 2,2% с помощью кожного тестирования, 6,2% – ПДТ). Авторы показали, что только в 9,1% случаев проведенные пробы с ЛП были положительными [143].

Milosevic K. et al. провели исследование за пятилетний период. Было выявлено 504 ребенка (средний возраст 7,5 лет) с предполагаемой ЛП в анамнезе: к одному ЛП – 375 пациентов, к нескольким – 129. Основными группами причинно-значимых препаратов были антибиотики (83%), НПВП (8,3%) и антипиретики (3,8%). Поражения кожи отмечены в 96,2% случаев. ЛА была подтверждена у 4,4% пациентов (положительные кожные пробы у 6 пациентов, положительный ПДТ – у 13). У пациентов с подтвержденной ЛА триггером были антибиотики в 72,7%, НПВП – в 8,3%; клиническими проявлениями в 78,2% была крапивница, в 10,5% – экзантема, в 5,3% – АО. Таким образом, обследование для выявления ЛА является необходимым и позволяет в дальнейшем исключить ненужные запреты на прием ЛП [112].

Rosow et al. показал, что частота ЛА у детей составляет 10,1% (83 ребенка). Из них ЛА на амоксициллин – у 100%, цефалоспорины – у 7%, сульфонамиды – у 1,2%, другие ЛС – у 4,8%. Симптомы в медицинской документации были зафиксированы в 65,1% случаев: крапивница – в 38,9% случаев, сыпь – в 61,1% [303].

По данным Fiszenson-Albala F. et al., частота поражения кожи встречается в 3,6 случаях на 1000 госпитализированных пациентов. Наиболее часто поражения кожи сочетались с ВИЧ инфекцией (19%), заболеваниями соединительной ткани (10%) и вирусным или аутоиммунными гепатитами (12%). В 56% случаев отмечались экзантематозные реакции, в 8% – эритродермия, в 2% – ССД. В 21% случаев причиной развития ЛА были бета-лактамы антибиотики [28].

Таким образом, остаются сложности в определении частоты встречаемости ЛА. На основании данных только фармакологического анамнеза невозможно получить точные данные о распространении ЛА, в подавляющем проценте случаев необходимо проведение тестирования с ЛП. Основными причинно-значимыми ЛП в развитии ЛГ являются НПВП и бета-лактамы антибиотики [16, 112, 133, 143, 146, 161, 259]. Кожные проявления относятся к самым частым клиническим проявлениям ЛГ [16, 28, 132, 146, 161].

## **1.2 Классификация побочных реакций на лекарственные препараты**

ЛГ – это реакция на введение ЛП, которая клинически проявляется симптомами, характерными для аллергических реакций, и которая развивается на прием терапевтических доз ЛП [273]. В свою очередь, ЛГ подразделяется на аллергическую (ЛА) и неаллергическую (псевдоаллергия). ЛА – иммунологически-опосредованная реакция, в развитии которой участвуют иммунные механизмы. Неаллергическая ЛГ – неиммунологически-опосредованная, в развитии которой не участвуют иммунные механизмы [13, 201].

В настоящее время наиболее применяемая классификация побочных реакций на ЛП подразделяет их на 2 типа:

1-й тип (тип А) – прогнозируемые, дозозависимые реакции, обусловленные фармакологическим действием ЛП, составляющие до 80-85% от всех НПР на ЛП.

2-й тип (тип В) – непрогнозируемые, как правило, дозозависимые, не связанные с фармакологическим действием ЛП, составляющие 15-20% от всех НПР на ЛП. К этому типу реакций относятся неаллергическая врожденная

гиперчувствительность (или идиосинক্রазия) и ЛГ, которую можно подразделить на аллергическую (ЛА) и неаллергическую [13, 109, 110, 201, 269, 311].

Согласно интернациональному консенсусу по ЛА, ЛГ классифицируют в зависимости от клинических проявлений, характерных для ЛГНТ и ЛГЗТ, механизмов развития (аллергические (четыре типа реакции гиперчувствительности) и неаллергические), времени развития после приема причинно-значимого ЛП (немедленные и ненемедленные/замедленные) [201].

В 2022 году Американская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов предложила для практического применения термины аллергия и гиперчувствительность определить, как синонимы. Классифицировать ЛА в зависимости от фенотипов по времени развития реакции после приема ЛС-триггера, механизмов развития и клинических проявлений. В зависимости от хронологии развития выделить немедленные и замедленные реакции. Период от момента приема ЛП до развития клинических проявлений называть латентным. Развитие ЛГНТ происходит, как правило, в течение часа после приема ЛП-триггера, но возможно и в период до 6 часов. Латентный период при ЛАЗТ различный и зависит от фенотипа реакции. Учитывая то, что на момент развития реакции часто принимается большое количество ЛП, то анализ временных интервалов от начала приема ЛП до развития симптомов чрезвычайно важен для выявления предполагаемого причинно-значимого ЛП. Фенотипически реакции проявляются, как немедленные реакции (например, анафилаксия, крапивница и т.д.) и как замедленные реакции (макулопапулезные высыпания и тяжелые кожные реакции). Следует отметить, что фенотипически ЛГНТ будет проявляться одинаково, но механизмы ее развития могут быть разными (IgE-опосредованными и не-IgE-опосредованными). По времени развития сывороточноподобные реакции относятся к замедленным реакциям, но фенотипически они имеют свои клинические проявления, характерные для иммунокомплексных реакций. Также к замедленным органоспецифическим реакциям относят цитопении, поражения печени, интерстициальный нефрит, васкулит [130].

### 1.3 Патогенез лекарственной аллергии

В развитии ЛА участвуют иммунные реакции, которые развиваются, как правило, на ЛП с небольшой молекулярной массой, реже – на белки. По классификации Gell и Coombs (1964 г.) в зависимости от механизма развития выделяют 4 типа аллергических реакций (анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, клеточно-опосредованные) [7]. К наиболее частым проявлениям ЛА относятся IgE-опосредованные (ЛАНТ) и Т-клеточно-опосредованные реакции (ЛАЗТ).

Реакции гиперчувствительности немедленного типа, IgE-опосредованные, относятся к реакциям 1 типа. Клинически проявляются крапивницей, АО, бронхоспазмом, анафилаксией, АШ. Клетками-мишенями IgE-опосредованных реакций являются тучные клетки, базофилы и другие иммунные клетки. Аллерген (ЛП) связывается со специфическими IgE-антителами и создает перекрестное связывание высокоаффинного рецептора IgE (FcεRI) тучных клеток и базофилов и инициирует каскад, который приводит к высвобождению медиаторов, предварительно образованных цитокинов и протеаз, в том числе гистамина. Но также происходит синтез и секреция дополнительных цитокинов, липидных медиаторов, таких как фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины [90]. Не-IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток может происходить благодаря поверхностным рецепторам, таким как Toll-подобные рецепторы, рецепторы, активируемые протеазами, Mas-related G-protein coupled receptor member X2 (MRGPRX2) [191, 205, 223]. Таким образом, тучные клетки могут реагировать на различные экзогенные (в том числе ЛП) и эндогенные (например, цитокины, анафилатоксины и пр.) стимулы, провоцирующие дегрануляцию тучных клеток [223]. Было показано, что фторхинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин), миорелаксанты периферического действия (атракурий и рокуроний), икатибант и другие ЛП, в синтезе которых используют тетрагидроизохинолин, могут активировать MRGPRX2 [191]. Castells M. отметила, что к эндотипам анафилаксии относятся IgE- и не-IgE-опосредованные механизмы, высвобождение цитокинов, смешанные реакции и прямая активация иммунных

клеток. Клиническими проявлениями этих реакций, то есть фенотипами, будут реакции первого типа, реакции цитокинового шторма и смешанные реакции [84].

ЛАЗТ относится к реакциям IV типа, который Pichler W. в 2003 году предложил подразделить на подтипы (IVa, IVb, IVc, IVd), в зависимости от клеток иммунной системы, которые участвуют в развитии аллергической реакции, определяя разнообразную клиническую картину, то есть фенотип реакции [250].

При IVa подтипе реакции регуляторными клетками выступают Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые секретируют интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ), в результате чего происходит активация макрофагов, которые синтезируют провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Также Th1 управляют продукцией изотипов антител (IgG1, IgG3), фиксирующих комплемент, являются костимулятором для провоспалительного ответа и CD8<sup>+</sup> Т-клеточного ответа. Клинически это проявляется при туберкулиновых пробах за счет активации макрофагов. В связи с тем, что Th1 активируют CD8<sup>+</sup> Т-клетки, возникает комбинация IVa (с высоким уровнем ИФН- $\gamma$ ) и IVc подтипов при контактных аллергических дерматитах (КАД) [36]. При IVb подтипе реакции регуляторными клетками выступают Т-хелперы 2-го типа (Th2), которые секретируют цитокины интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-13, поддерживающие продукцию В-клетками IgE и иммуноглобулина G4, активацию тучных клеток и эозинофилов. Высокая продукция ИЛ-5 отвечает за эозинофильное воспаление [36]. Клинически этот подтип реакции проявляется МПЭ с эозинофилией, лекарственной реакцией с эозинофилией и системными поражениями (DRESS), бронхиальной астмой, аллергическим ринитом. Также к этому подтипу относятся реакции на нематоды [26]. При IVc подтипе реакции регуляторными клетками выступают цитотоксические Т-лимфоциты, которые мигрируют в ткани и осуществляют лизис клеток, таких как кератиноциты или гепатоциты, по перфорин/гранзим В или Fas-лиганд-зависимому механизму. Цитотоксические механизмы участвуют при большинстве реакций ЛГЗТ совместно с другими подтипами гиперчувствительности замедленного типа, вовлекая активированные моноциты, эозинофилы или нейтрофилы. Клинически этот подтип реакции проявляется КАД,

МПЭ, многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ), фиксированной лекарственной эритемой (ФЛЭ), ССД/ТЭН, гепатитом. Этот механизм является основным при таких тяжелых реакциях, как ССД/ТЭН, когда активированные CD8+ Т-клетки вызывают массивный апоптоз кератиноцитов [36]. При IVd подтипе реакции регуляторными клетками выступают Т-лимфоциты, которые активированы антигеном напрямую или после контакта с антиген-презентирующей клеткой (АПК). Активированные Т-клетки начинают синтезировать ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), в результате чего происходит активация и увеличение количества нейтрофилов, апоптоз которых предупреждается действием ГМ-КСФ. В результате чего развивается асептическое нейтрофильное воспаление. Клинически этот подтип реакции проявляется острым генерализованным экзантематозным пустулезом (ОГЭП) [316].

В августе 2023 г. Европейской Ассоциацией Аллергологов и Клинических иммунологов предложена новая классификация реакций гиперчувствительности. Что касается реакций на ЛП, то I, II, III типы реакций соответствуют ранее предложенной классификации Gell и Coombs. IV тип реакций предложено подразделить на подгруппы IVa (T1) (который объединяет ранее выделенные подтипы IVa и IVc), IVb (T2), IVc (T3) (ранее IVd подтип). VII тип реакций – это прямой клеточный или воспалительный ответ на химические вещества, к которому относятся респираторные проявления, обусловленные действием ацетилсалициловой кислоты, идиосинкразия (перекрестная (неаллергическая) ЛГ к НПВП), активация MRGPRX2 такими ЛП, как миорелаксанты периферического действия, фторхинолоны, противогрибковыми препаратами, аминогликозидами, сульфаниламидами [234].

#### **1.4 Лекарственные препараты – аллергены**

Полные антигены (бактерии, вирусы, ЛП с высокой молекулярной массой и т.п.) активируют врожденную иммунную систему, например, через Toll-подобные рецепторы, и подают начальный сигнал тревоги и активируют АПК, которые

фагоцитируют антиген и мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В лизосомах АПК происходит процессинг антигенов и их представление в виде пептидов в ассоциации с главным комплексом гистосовместимости Т-клеткам преимущественно лимфатических узлов. Развивается иммунный ответ, направленный на элиминацию аллергена. Таким образом, полные антигены обладают и антигенностью, и иммуногенностью.

ЛП – это вещества с низкой молекулярной массой (обычно <1000 Да), то есть они слишком малы, чтобы запускать иммунный ответ. Несмотря на это, было показано, что ЛП могут быть триггерами таких реакций [253].

В настоящее время существуют три концепции презентации лекарственных антигенов: гаптенная, прогаптенная и теория фармакологического взаимодействия ЛП с иммунными рецепторами (p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors).

Согласно гаптенной концепции ЛП ковалентно связывается с белками и приобретает новые антигенные свойства.

При прогаптенной концепции ЛП метаболизируется до активного метаболита и уже после этого ковалентно связывается с белками, приобретая новые антигенные свойства.

Согласно теории фармакологического взаимодействия ЛП с иммунными рецепторами (p-i концепция) химически инертный ЛП, который не способен ковалентно связываться с белками, может активировать некоторые Т-клетки, если у них есть высокий аффинитет к одному из разнообразных Т-клеточных рецепторов или к представленным молекулам главного комплекса гистосовместимости [26, 253].

### **1.5 Диагностика лекарственной аллергии**

Как гиподиагностика, так и гипердиагностика ЛА являются потенциальными проблемами. Гиподиагностика может привести к развитию более тяжелой повторной реакции после приема причинно-значимого ЛП, а гипердиагностика – к

необоснованному исключению из применения ЛП, что приводит к использованию более опасных, менее эффективных и более дорогих ЛП [108, 130, 281].

Диагностика ЛА базируется на следующих этапах: первый этап – сбор фармакологического анамнеза; второй этап – проведение тестирования с ЛП (*in vitro* и/или *in vivo*) [6, 15].

Особое внимание уделяется сбору фармакологического анамнеза, который в ряде случаев позволяет предположить причинно-значимый препарат или группы ЛП, механизм перенесенной реакции [13, 45, 59, 81, 130, 171, 201]. При ЛАНТ проще установить связь между ЛП-триггером и развитием реакции, но при развитии ЛАЗТ это сделать сложнее, так как при сборе фармакологического анамнеза необходимо учесть принимаемые ЛП даже в течение последних 2-8 недель в зависимости от клинических проявлений [138].

После сбора фармакологического анамнеза необходимо рассмотреть возможность проведения тестов *in vitro*, которые проводятся как в острую фазу, так и после перенесенной реакции ЛА. Выбор теста зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции, учитывая данные фармакологического анамнеза. При проведении тестов *in vitro* в острую фазу определяют медиаторы, такие как триптаза, гистамин, простагландин, лейкотриены, провоспалительные цитокины и хемокины, в сыворотке крови, в моче, или в пораженных тканях [199]. Эти методы применимы при ЛГНТ. В настоящее время наиболее изучены сывороточная триптаза и гистамин [199]. Но данные методы не помогают в выявлении причинно-значимого ЛП. Определение гистамина менее информативно, чем анализ сывороточной триптазы. Чувствительность (61-92%) и специфичность (51-91%) данного теста различны [199]. В настоящее время в нашей стране этот тест не применяется для диагностики ЛГНТ. Определение сывороточной триптазы более распространено, но, к сожалению, не внедрено в широкую клиническую практику. Этот метод необходим для проведения дифференциальной диагностики с другими видами шока, при этом рекомендуется двукратное определение активности сывороточной триптазы в крови через 15 минут – 3 часа (пик через 30-120 минут) после возникновения первых симптомов и после выздоровления [301,



321]. Диагностически значимым является повышение уровня триптазы выше, чем (1,2 x базальный уровень триптазы + 2 мг/дл) [290] или при повышении на 20% и больше плюс 2 мг/дл [105]. Базальный уровень сывороточной триптазы после перенесенной реакции рекомендуется определять не ранее, чем через 24 часа после реакции [321]. Aniceto V. et al. показали, что уровень повышения базальной сывороточной триптазы не зависит от триггера (яд перепенчатокрылых, пищевые продукты, ЛП), а зависит от степени тяжести перенесенной анафилаксии. При тяжелой анафилаксии уровень базальной сывороточной триптазы значительно выше, чем у пациентов с легкой и среднетяжелой анафилаксией [282]. Данные по чувствительности метода определения сывороточной триптазы в разных исследованиях значительно отличаются и составляют 30-94,1%, но специфичность – достаточно высокая 92,3-94,4% [199]. К недостаткам этого метода относится то, что нормальный уровень сывороточной триптазы не исключает диагноз анафилаксии, и, что повышенный уровень сывороточной триптазы, может выявляться и при других состояниях (инфаркт миокарда, травма, эмболия амниотическими водами, синдром внезапной младенческой смерти, мастоцитоз) [105, 118, 299, 326]. В настоящее время в нашей стране определение сывороточной триптазы недоступно к экстренному применению в широкой клинической практике, хотя и введен, как обязательный тест в клинические рекомендации по АШ [5].

Для выявления причинно-значимых ЛП при ЛАНТ применяют специфические IgE, тест активации базофилов. Чувствительность методов определения специфических IgE зависит от причинно-значимого ЛП и, как правило, низкая (0-85%). Но в эти исследования включали пациентов, у которых диагноз ЛА был подтвержден кожными пробами, а не провокационным дозируемым тестом (ПДТ). К сожалению, в настоящее время не проведены многоцентровые исследования, включающие большое количество пациентов с хорошо охарактеризованным фенотипом [77]. Чувствительность теста активации базофилов варьирует в широких пределах (42-70%), при этом специфичность метода достаточно высокая (85-100%) [70].

Для диагностики ЛАЗТ применяют следующие тесты: тест трансформации лимфоцитов, метод иммуноферментных пятен (ELISpot), метод определения уровня цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-5 и др.), высвобождаемых из активированных Т-клеток. Но эти тесты используются в научных исследованиях и не применяются в клинической практике для диагностики ЛАЗТ.

Также для диагностики ЛАЗТ применяют HLA-типирование – это единственный вид тестирования, проведение которого может профилактировать развитие ЛАЗТ на определенные ЛП (абакавир, карбамазепин, ламотриджин, аллопуринол и др.), аллергические реакции на которые, как правило, тяжелые (ТЭН, ССД, DRESS) [167, 199, 201].

Таким образом, отрицательный результат теста *in vitro* не исключает ЛА, но положительный результат, как правило, подтверждает ЛА, что позволяет избежать проведения ПДТ [77]. Кроме этого, следует учитывать, что клетки памяти могут исчезать в течение определенного времени и чувствительность тестирования может снижаться [201].

Для большинства ЛП тесты *in vitro* не применяют, поэтому основными тестами для диагностики ЛА являются тесты *in vivo* (кожные пробы и ПДТ). Первостепенное значение для диагностики ЛА отводится кожным пробам [130, 163, 201, 285]. Показана высокая чувствительность кожных проб для диагностики ЛАНТ на бета-лактамы, миорелаксанты периферического действия, гепарины, платины, йРКС [201, 285]. Согласно позиционным документам, кожные пробы с ЛП рекомендуют проводить через 4-6 недель после перенесенной реакции [99, 201]

Для диагностики ЛАНТ применяют прик- и в/к тесты с оценкой результата через 20 минут. Прик-тесты являются более безопасными, но менее чувствительными, чем в/к тесты. Для диагностики ЛАЗТ применяют аппликационные (patch) и в/к тесты, с оценкой результата через 48 и 72 часа. Аппликационные тесты являются более безопасными тестами, но менее чувствительными, чем в/к тесты. Аппликационные тесты можно применять для диагностики ЛАЗТ даже после перенесенных тяжелых реакций, таких как ТЭН,

тяжелые буллезные экзантемы, ОГЭП, но проведение в/к проб при таких состояниях запрещено [113, 115].

Французские ученые провели исследование на хорошо охарактеризованной группе пациентов с ЛА с кожными проявлениями (n=200) и показали, что негативная предсказательная ценность кожных тестов составила 89,6% (проведено 403 аппликационных теста, 403 прик-теста, 304 в/к теста, 260 пероральных провокационных тестов). ПДТ был положительным в 42 случаях [230].

Phillips E. et al. провели анализ публикаций по диагностике ЛАЗТ и отметили, что положительный результат аппликационных тестов получен при: МПЭ – в 10-40% случаев, симметричной лекарственной экзантеме с поражением складок и сгибов (SDRIFE) – в 52-82%, ОГЭП – до 58%, DRESS – в 32-64%, ССД/ТЭН – менее 30%, ФЭ – до 40% [101].

Безусловно, что проведение кожных тестов с причинно-значимым ЛП после перенесенной тяжелой реакции (анафилаксии, тяжелых поражений кожи (ТЭН, ССД, DRESS)) сопряжено с риском развития реакции, даже, если прошло много времени после перенесенной реакции [163].

ПДТ является золотым стандартом диагностики ЛГ, но при этом это опасный метод с точки зрения возможности развития реакции, поэтому решение о проведении данного теста всегда должно быть взвешенным [134].

В последнем позиционном документе по ЛА американские коллеги рекомендуют применение термина «drug challenge» («применение лекарственного препарата»), вместо ПДТ, так как этот тест проводится, как правило, для исключения ЛА, а не провокации. Кроме этого, этот тест можно проводить не только с постепенным наращиванием дозы, но и с однократным введением полной дозы [130].

## 1.6 Характеристика лекарственной гиперчувствительности в зависимости от причинно-значимых лекарственных препаратов

### 1.6.1 Бета-лактамы антибиотики

Бета-лактамы антибиотики относятся к группе ЛП, которая наиболее часто вызывает ЛА, как немедленного, так и замедленного типа [45, 113, 215, 216, 218].

ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики встречается в 2-6 раз реже, чем ЛАЗТ [27, 63, 116]. Среди бета-лактамы антибиотиков самой частой причиной развития ЛАЗТ являются аминопенициллины [22]. До 10% населения Европы, Северной Америки и Австралии указывают на ЛА на пенициллины [57, 147, 215].

Zhou L. et al. провели анализ электронных карт пациентов с ЛА (n=1766325) и отметили, что препараты пенициллинового ряда вызывают ЛА в 12,8% случаев, а цефалоспорины – в 1,3% [129]. Цефалоспорины вызывали анафилаксию в 6,1% случаев среди пациентов с анафилаксией (n=1756481) [127].

Для диагностики ЛА на бета-лактамы антибиотики применяются тесты *in vitro* (в основном, специфические IgE, тест активации базофилов) и тесты *in vivo* (кожные пробы, ПДТ). В настоящее время нет полной ясности в целесообразности применения тестов *in vitro* для диагностики ЛА на бета-лактамы антибиотики [99].

Данные по чувствительности теста активации базофилов для диагностики ЛА на бета-лактамы антибиотики различны и составляют по разным данным 22-55% и 89-97%, но специфичность теста высокая – 79-97% [198, 199].

Чувствительность метода определения специфических IgE к бета-лактамы антибиотикам зависит от причинно-значимого ЛП и в настоящее время достаточно низкая (0-50%), хотя специфичность метода высокая (83,3-100%) [198, 317]. Отмечено, что положительные IgE к пенициллину V могут быть ложноположительными [152]. Со временем уровень специфических IgE снижается, в связи с чем, не рекомендуется проводить этот анализ более, чем через 3 года после перенесенной реакции [199]. Американские коллеги не рекомендуют применение тестов *in vitro* для диагностики ЛА на бета-лактамы антибиотики [59].

Кожные пробы с пенициллинами рекомендуют проводить при ЛАНТ через 3-6 недель после перенесенной реакции, при ЛАЗТ – не ранее 4 недель после разрешения кожного процесса и отмены глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии, через 4 недели после ультрафиолетового облучения (для аппликационных тестов), через 7 дней после отмены топических глюкокортикостероидов на место, где будут проводится пробы, через 6 месяцев после DRESS (для аппликационных тестов) [317].

По данным Романовой Т.С. при ЛАЗТ на аминопенициллины чувствительность кожных проб при комбинации аппликационных и в/к тестов составила 94,7%, отрицательная предсказательная ценность кожных проб – 94,7%, общая точность кожного тестирования – 97%, а специфичность – 100% [22].

Отмечено, что чувствительность кожных проб снижается через 3 года с 47,8% до 23,5% при ЛАНТ, с 23% до 12,9% при ЛАЗТ [27].

В 2009 г. проведено исследование и показано, что негативная предсказательная ценность кожных тестов для диагностики ЛА с кожными проявлениями на бета-лактамы антибиотики составила 87% [230].

В 2019 г. проведено проспективное, многоцентровое, открытое исследование, в которое были включены 455 пациентов с ЛА на пенициллин в анамнезе, которым были проведены кожные пробы с аллергенными детерминантами пенициллина (большая детерминанта – пенициллоил-поллизин, смесь малых детерминант – пенициллин G, пенициллоат, пениллоат, и амоксициллин). В 13,8% случаев получены положительные результаты, при этом у 65% – с малыми детерминантами и/или с амоксициллином. У 8 из 373 пациентов, у которых были отрицательные кожные пробы, развилась немедленная реакция после приема амоксициллина. То есть отрицательная предсказательная ценность метода составила 97,5% [246].

Европейские ученые при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики проводят кожные пробы с большой детерминантой бета-лактамы кольца (бензилпенициллоил-поли-L-лизин) и смесью малых детерминант (бензилпенициллин, бензилпениллоат, бензилпенициллоат) и непосредственно с бензилпенициллином,

а также с аминопенициллинами. У американских коллег доступен для тестирования только бензилпенициллин. В нашей стране мы также применяли бензилпенициллин (в настоящее время недоступен), аминопенициллины [59]. При ЛАЗТ рекомендуется проводить аппликационный и в/к тесты, однако, американские коллеги не рекомендуют проведение кожных тестов [59]. Также рекомендуется проводить повторное кожное тестирование через 2-4 недели, если получен отрицательный результат тестирования (кожные тесты, ПДТ) у пациентов с перенесенной немедленной реакцией на бета-лактамы антибиотики [59].

Особое место занимает вопрос перекрестной аллергии внутри группы бета-лактамы антибиотиков. Итальянские ученые провели проспективное исследование 250 пациентов, которые перенесли 319 реакций подтвержденной ЛАНТ (в основном анафилаксия) на препараты пенициллинового ряда. Этим пациентам были проведены тесты *in vivo*. В 39,3% случаев были положительные пробы с аминоцефалоспорины и/или цефамандолом, у которых сходные боковые цепи с аминопенициллинами. У 244 пациентов, которым была проведена провокация цефуроксимом и цефтриаксоном, реакций не отмечено. Таким образом, перекрестная реактивность между препаратами пенициллинового и цефалоспоринового ряда в основном обусловлена идентичными боковыми цепями. Поэтому при ЛАНТ на препараты пенициллинового ряда возможно применять препараты цефалоспоринового ряда после предварительного кожного тестирования [104].

В 2020 году были проведены кожные пробы с цефазолином и цефтибутеном 131 пациенту с перенесенной ЛАНТ на пенициллины. У 1 пациента были положительные кожные пробы с тестируемыми препаратами, а также с азтреонамом и карбапенемом. Тест с приемом препаратов был отрицательным у всех 129 пациентов (1 пациент отказался). Данное исследование показывает, что ЛАНТ на бета-лактамы кольцо встречается редко, но без проведения кожного тестирования полностью исключить ее нельзя [313].

Масу Е. и Kimberly G. проанализировали данные литературы и сделали вывод, что пациенты с подтвержденной ЛА на препараты пенициллинового ряда будут реагировать на цефалоспорины в 2-5% случаев [216].

При ЛА на цефалоспорины перекрестная реакция с препаратами пенициллинового ряда встречается менее, чем 10% случаев [86]. Пациенты с ЛА на препараты цефалоспоринового ряда имеют более высокий риск перекрестных аллергических реакций с другими бета-лактамами антибиотиками с идентичными боковыми цепями [66, 195].

Азтреонам относится к монобактамам и обладает более низкой иммуногенностью, чем другие бета-лактамы антибиотиков, и, как правило, вызывает перекрестную ЛА только с цефалоспорином с идентичной R1-цепью (цефтазидим) [151]. Но в исследовании хорошо охарактеризованной группы больных с ЛАНТ на цефалоспорины (n=98) было показано, что у 3 пациентов был положительный кожный тест с азтреонамом, то есть 96,9% пациентов с ЛАНТ на цефалоспорины переносят монобактамы [195].

Romano A. et al. провели проспективный анализ данных обследования 214 пациентов (307 реакций) с подтвержденной ЛАЗТ на препараты аминопенициллины. У всех пациентов были отрицательные кожные пробы и провокационные тесты с цефуросимом, цефтриаксоном, азтреонамом. Кожные пробы были положительные с аминоцефалоспоринами в 18,7% случаев. 170 пациентов из 174 с отрицательными кожными пробами приняли ЛП, и только у одного была реакция на цефаклор. Таким образом, было показано, что перекрестная реактивность между аминопенициллинами и аминоцефалоспоринами (цефалексин, цефаклор, цефадроксил) достигает 20%, при этом отсутствует перекрестная реактивность между пенициллинами и цефуросимом, цефтриаксоном, азтреонамом у всех пациентов с ЛАЗТ на аминопенициллины. Несмотря на это, перед лечением авторы рекомендуют проведение кожных проб [103].

Также Romano A. et al. изучили перекрестную аллергию при ЛАНТ на цефалоспорины (n=98, n реакций=106 на цефалоспорины и 1 на азтреонам).

Тестирование проведено в период 1-300 месяцев после перенесенной реакции. Анафилаксия была основным клиническим проявлением (более 75%). У 89 пациентов была 1 реакция, у 6 – 2 на тот же цефалоспорин, у 2 – на другой цефалоспорин, у 1 - на различные бета-лактамы антибиотики. В 100% случаев были положительные кожные пробы с причинно-значимым цефалоспорином, у 11 – также положительный результат с реагентами пенициллина. Около 75% с ЛАНТ на цефалоспорины переносят пенициллины, более 95% – азтреонам, имипенем/цисплатин и меропенем [104].

В более поздних исследованиях показано, что перекрестная ЛА между пенициллинами и цефалоспоринами встречается реже (в 2% случаев) [147].

В 2015 году было проведено исследование, в которое было включено 102 пациента (n реакций=124) с ЛАНТ на цефалоспорины с положительными кожными пробами с причинно-значимым цефалоспорином. Этим пациентам были проведены кожные пробы с различными цефалоспоринами, по положительным результатам которых пациенты были подразделены на 4 группы: А – на 1 и более цефалоспорин (цефтриаксон, цефуроксим, цефотаксим, цефодизим, цефепим, цефтазидим) (n=73); В – на аминоцефалоспорины (цефаклор, цефалексин) (n=13); С – на цефалоспорины, кроме тех, которые относятся к группам А и В (n=7); D – на цефалоспорины двух различных групп (n=9). При проведении провокационных тестов (в группе А – с цефаклором, цефазолином, цефтибутеном; группе В – с цефуроксимом, цефтриаксоном, цефазолином, цефтибутеном; группе С и D – с вышеуказанными цефалоспоринами, учитывая положительные пробы) реакций не отмечено. Таким образом, сделан вывод, что при отрицательных кожных пробах можно применять цефалоспорины с альтернативными боковыми цепями пациентам с ЛАНТ на цефалоспорины [194].

Многие авторы предлагают таблицы перекрестных реакций в группе бета-лактамов антибиотиков в зависимости от боковых цепей [24, 86, 88, 249, 256].

При ФЛЭ на цефтриаксон у пациента с первичным иммунодефицитом доказана ЛАЗТ только на этот препарат [24].



Частота перекрестной аллергии при ЛАНТ на пенициллины с карбапенемами и/или азтреонамом составляет менее 1% [313, 314], поэтому эти группы препаратов относятся к безопасной альтернативе при аллергии на пенициллины и цефалоспорины [108]. Проанализировав исследования, в которые были включены сотни пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на препараты пенициллинового ряда, у которых были отрицательные результаты кожных проб с азтреонамом и карбапенемами, переносили эти препараты [317].

Sousa-Pinto V. et al. провели системный анализ публикаций (105 исследований, 31761 участника) и показали, что кожные тесты имели общую чувствительность 30,7%, специфичность 96,8%, специфические IgE – чувствительность 19,3%, специфичность 97,4%. То есть у пациентов с ЛА на пенициллины кожные пробы и специфические IgE обладают высокой специфичностью и отрицательной прогностической ценностью, но низкой чувствительностью. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли этих тестов в стратификации пациентов и снятия диагноза [34].

Zambonino M. et al. провели обследование детей с предположительной ЛГ к бета-лактамам антибиотикам (n=783) и показали, что ЛА была подтверждена только у 7,92% (ЛАНТ – 9 пациентов, ЛАЗТ – 53) [116].

Saubet J.C. et al. провели тестирование детям с легкой экзантемой на препараты пенициллинового ряда (n=88) (положительный результат: в/к тест – 12,5%, аппликационный тест – 0, пероральный тест – 6,8% (утяжеления проявлений не отмечено)) и показали, что ЛА подтверждена в 6,8% случаев. Авторы рекомендуют проводить пероральный тест для исключения ЛА на пенициллины [307].

Blanca-Lopez N. et al. проанализировали результаты крупных педиатрических исследований о значимости тестов *in vivo* для диагностики легкой замедленной реакции на бета-лактамы антибиотиков и показали, что положительный результат в/к и аппликационных тестов варьирует в пределах 0-12,5% случаев (среднее значение 2,9%), положительный ПДТ с причинно-значимым бета-лактамом – 0-15% (среднее значение 5,9%), чувствительность кожных тестов – 0-50% (среднее

значение 6,2%), положительный ПДТ при отрицательном кожном тесте – 77,8-100,0 (среднее значение 94,9%) [48]. То есть, более 95% пациентов, указывающих в анамнезе на ЛА на пенициллины, переносят данную группу ЛП [85]. Некоторые ученые, рекомендуют проводить ПДТ без предварительного кожного тестирования при легких реакциях на пенициллины [63, 265].

В 2020 г. Европейская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов опубликовали позиционный документ, в котором обозначены опасные симптомы, определена стратификация рисков согласно индексу реакции и разработаны алгоритмы ведения пациентов с ЛА на бета-лактамы антибиотики (таблица 1, 2) [317].

Таблица 1 – Опасные симптомы при ЛА на бета-лактамы антибиотики

Немедленные реакции	Замедленные реакции
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зуд ладоней/подошв, гениталий, глаз и/или волосистой части головы</li> <li>- Покраснение конъюнктив</li> <li>- Симптомы гипотонии (такие как головокружение, обморок, желание лечь)</li> <li>- Кашель</li> <li>- Чихание</li> <li>- Свистящее дыхание</li> <li>- Дисфония</li> <li>- Дисфагия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Интенсивное поражение лица</li> <li>- Атипичные мишеневидные высыпания</li> <li>- Буллезные высыпания</li> <li>- Распространенная темно-красная эритема</li> <li>- Генерализованный пустулез</li> <li>- Болезненность кожи</li> <li>- Поражение слизистых</li> <li>- Генерализованная лимфаденопатия</li> <li>- Повышение печеночных ферментов</li> <li>- Нарушение функции почек</li> <li>- Лихорадка более 38,5С</li> <li>- Изменение количества клеток крови (то есть анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения, нейтрофилия, эозинофилия)</li> <li>- Гипокомплементемия</li> <li>- Гепатит, нефрит, пневмонит</li> </ul>

Таблица 2 – Стратификация риска при аллергии на бета-лактамы, учитывая индекс реакции

Пациенты высокого риска <sup>а</sup>	Немедленные реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Анафилаксия</li> <li>- Гипотония</li> <li>- Отек гортани</li> <li>- Бронхоспазм</li> <li>- Крапивница и/или АО</li> <li>- Генерализованная эритема</li> </ul>
	Замедленные реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ССД</li> <li>- ТЭН</li> <li>- DRESS</li> <li>- Генерализованная буллезная ФЛЭ</li> <li>- ОГЭП</li> <li>- Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз</li> <li>- Тяжелая МПЭ<sup>1</sup></li> <li>- Системный васкулит / Сывороточноподобная реакция</li> <li>- Поражения отдельных органов<sup>2</sup></li> <li>- Аутоиммунные заболевания, индуцированные ЛП<sup>3</sup></li> </ul>
Пациенты низкого риска <sup>б</sup>	Немедленные реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Изолированный генерализованный кожный зуд, не требующий лечения</li> <li>- Изолированные гастроинтестинальные симптомы (такие как тошнота, диарея, рвота)</li> <li>- Крапивница в месте введения ЛП после парентерального введения</li> </ul>
	Замедленные реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>- КАД</li> <li>- Системный контактный дерматит</li> <li>- Местный инфильтрат после в/м введения</li> <li>- Ладонная эксфолиативная экзантема</li> <li>- ФЛЭ</li> <li>- Отсроченная крапивница</li> <li>- Легкая/среднетяжелая МПЭ<sup>4</sup> (особенно у детей)</li> <li>- SDRIFE</li> </ul>

1 – Распространенная сыпь с тенденцией к слиянию и развитием эритродермии; длительность более 1 недели, системные поражения (такие как, лихорадка, эозинофилия); редко, с минимальными везикулами или пустулами.

2 – Цитопения (то есть анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения), гепатит, нефрит, пневмонит.

3 – Системная (или кожная) красная волчанка, вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид.

4 – Более или менее распространенные высыпания, длительность менее 1 недели, без системных поражений.

5 – Более или менее распространенные высыпания, длительность более 1 недели, без системных поражений.

а – Беременные и пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой, почечной и/или дыхательной патологией, а также пациенты с системным мастоцитозом или принимающие бета-блокаторы, должны быть отнесены к группе высокого риска, независимо от перенесенной реакции.

б – Пациенты с реакцией с неуточненной морфологией (характеристикой) можно отнести к группе низкого риска, если опасные симптомы полностью исключены.

Также в настоящее время применяют термин «treating through» («продолжение лечение»), то есть продолжение лечения бета-лактамами антибиотиками при ЛАЗТ легкой степени тяжести, оценивая риски осложнений под медицинским наблюдением [320].

Исследования показали, что длительность госпитализации пациентов с «аллергией» на пенициллин в анамнезе увеличивается и отмечается рост устойчивой флоры [58, 85, 215, 217]. Кроме этого, возрастают финансовые затраты на лечение пациентов, считающих, что у них ЛА на антибиотики, в том числе пенициллины [33, 85, 215, 216, 261].

Показано, что 98% пациентов с хирургической патологией указывают на ЛА на пенициллин некорректно, что приводит к отказу от применения антибактериальных препаратов первой линии и увеличению резистентности бактериальных штаммов [220].

Учитывая вышесказанное, в настоящее время во всем мире уделяют большое внимание обследованию у врача аллерголога-иммунолога для снятия диагноза

«аллергия на пенициллин» (delabeling), однако протоколы в настоящее время не утверждены [40, 58, 85, 106, 108, 246, 278, 298].

Таким образом, необходимо проводить тестирование с бета-лактамами антибиотиками для исключения ЛА и подбор ЛП внутри этой группы.

### 1.6.2 Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП самая назначаемая группа ЛП [14, 18, 213], которая вызывает ЛГ в 0,3-6,0% случаев [92, 128, 209]. НПВП относятся к группе триггеров, которая часто вызывает ЛГ [93, 186, 281] и занимает второе место после антибиотиков [277]. У пациентов с мастоцитозом частота ЛГ к НПВП выше и составляет 11,3% [235]. Также при сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата частота реакций ЛГ к НПВП встречается чаще [304].

НПВП классифицируют в зависимости от химического строения, от селективности воздействия на изоферменты циклооксигеназы 1 типа (ЦОГ-1) и 2 (ЦОГ-2) (таблица 3) [23].

Таблица 3 – Классификация НПВП по селективности воздействия на изоферменты ЦОГ

Степень селективности ЦОГ	Название ЛП
Неселективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-1	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Примерно одинаковая селективность к ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноскикам
Ингибиторы ЦОГ-2	
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, этодолак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб и другие коксибы

ЛГ к НПВП встречается чаще у женщин, чем у мужчин [31], в детской популяции – чаще у мальчиков [137, 271]. По данным разных исследований получены различные данные о причинно-значимых ЛП из группы НПВП. По одним данным ацетилсалициловая кислота (АСК) вызывает большинство реакций [175, 187, 202], по другим – АСК и ибупрофен [232], производные пропионовой кислоты [159, 243], метамизол [149, 150]. У детей наиболее частыми причинами развития ЛГ к НПВП являются ибупрофен и парацетамол [188, 189, 236]. При развитии селективной ЛА на НПВП наиболее частым триггером является диклофенак, реже – метамизол [279].

В развитии ЛГ к НПВП участвуют как иммунные (ЛАНТ, ЛАЗТ), так и неиммунные механизмы [186]. К основным неиммунным механизмам ЛГ к НПВП относится преимущественное ингибирование ЦОГ-1 [243]. Происходит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, дисфункция 5 липооксигеназы-лейкотриен-С4-синтазы, снижение уровня простагландина Е2, увеличение синтеза цистеиниллейкотриенов [327]. Показана роль ингибирования ЦОГ-1 при развитии крапивницы/АО на прием НПВП без сопутствующей хронической спонтанной крапивницы [140].

Европейская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов предлагает классифицировать реакции ЛГ на НПВП в зависимости от клинических проявлений, сопутствующей патологии, количества подгрупп НПВП (одна или несколько), на которые развивается ЛГ [190]. В настоящее время выделяют 5 групп реакций ЛГ на НПВП: 1. ЛГ с респираторными проявлениями ((NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD)); 2. ЛГ с поражением кожи (NSAID-exacerbated cutaneous disease (NECD)) (хроническая спонтанная крапивница/АО и ЛГ на НПВП); 3. Крапивница/АО на несколько подгрупп НПВП ((NSAID-induced urticaria/angioedema (NIUA)); 4. Крапивница/АО и анафилаксия на одну подгруппу НПВП (Single NSAID-induced urticaria/angioedema urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)); 5. ЛАЗТ на одну подгруппу НПВП (single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions (SNIDHR)) (таблица 4) (адаптировано из [92]).

Таблица 4 – Классификация реакций ЛГ на НПВП

Клинические проявления	Время реакции	Основное заболевание	Перекрестная реактивность между НПВП
Ринит/Бронхиальная астма (NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD))	Немедленные (обычно в течение нескольких часов после применения)	Полипозный риносинусит/ Бронхиальная астма	+
Крапивница/АО (NSAID-exacerbated cutaneous disease (NECD))		Хроническая спонтанная крапивница	+
Крапивница/АО (NSAID-induced urticaria/ angioedema (NIUA))		нет	+
Крапивница/АО/ Анафилаксия на одну подгруппу НПВП (Single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA))		нет	-
Лекарственная аллергия замедленного типа на одну подгруппу НПВП (Single NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions (NIDHR))	Замедленные (обычно более чем, через 24 часа после применения)	нет	-

Первые 3 группы реакций ЛГ развиваются на несколько химически различных подгрупп НПВП, то есть развивается перекрестная (неаллергическая) гиперчувствительность. Механизм развития этих реакций не опосредован иммунными механизмами, а связан с ингибцией ЦОГ-1. 4 и 5 группы реакций относятся к ЛА, то есть в развитии этих реакций участвуют иммунные механизмы, и они развиваются на одну подгруппу НПВП, то есть на другие подгруппы НПВП, отличающиеся по химическому строению, реакций нет. В зависимости от типа ЛА участвуют разные механизмы (ЛАНТ – специфические IgE, ЛАЗТ – сенсibilизированные Т-лимфоциты), поэтому у этих реакций различные клинические проявления [36, 280].

ЛГ, связанная с перекрестными реакциями на несколько подгрупп НПВП, встречается одинаково часто в любой возрастной группе [87, 135]. К самым частым проявлениям ЛГ к НПВП относится крапивница/АО на несколько подгрупп НПВП [184] без сопутствующей хронической спонтанной крапивницы [92, 159, 312], в другом исследовании – с сопутствующей хронической спонтанной крапивницей [175]. Blanca-López N. et al. проанализировали группу детей с подтвержденной ЛГ к НПВП и отметили, что в 83% встречается перекрестная (неаллергическая) ЛГ, в 17% – селективная ЛГ [35]. ЛГ к НПВП в виде респираторных проявлений встречается, как правило, у пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой [61]. В Финляндии было проведено популяционное исследование и было показано, что частота встречаемости ЛГ на НПВП с респираторными проявлениями встречается в 1,4% случаев, среди пациентов с бронхиальной астмой – в 6,9%, с ринитом – в 2,7% [241]. По данным Европейского многоцентрового исследования респираторные проявления ЛГ на НПВП встречаются у 1,9% пациентов [270]. К факторам риска развития ЛГ к НПВП с респираторными проявлениями относят семейный анамнез подобных реакций, наличие полипозного риносинусита и/или бронхиальной астмы [114].

При мастоцитозе ЛГ к НПВП наиболее часто проявляется поражениями кожи (89%), при этом анафилаксия встречается в 2,8%. Интересно, что все реакции ЛГ к НПВП имели место до постановки диагноза мастоцитоз. Кроме этого, если пациент переносил НПВП до выявления мастоцитоза, то и в дальнейшем пациент может принимать эту группу препаратов без ограничений [235].

ЛАЗТ на НПВП встречается реже, чем ЛГНТ. В исследовании Pérez-Sánchez N. et al. было отмечено, что ЛАЗТ встречается в 8,9% случаев (95/1070 пациентов), основными проявлениями которой были ФЛЭ (39 пациентов, 41,1%) и МПЭ (31 пациент, 32,6%). Значительно реже встречались буллезная экзантема, ССД/ТЭН, КАД [150].

Но в последнее время отмечено, что подразделение реакций ЛГ на НПВП на 5 групп недостаточно, так как встречаются и смешанные реакции на несколько подгрупп НПВП, например, наиболее часто встречаются реакции в виде



крапивницы/АО и ринореи/бронхоспазма [175, 248, 293]. При этом смешанные реакции составляют около ¼ реакций ЛГ у взрослых [87] и около 40% у детей [139].

Так Doña I. et al. провели исследование и показали, что из 880 пациентов с ЛГ к НПВП у 261 (29,6%) отмечались смешанные реакции, при этом наиболее часто сочетались респираторные проявления и крапивница (138 пациентов (52,9%)), реже встречались – крапивница и АО языка (100 пациентов (38,3%)), респираторные проявления и крапивница, и АО языка (15 пациентов (5,7%)), гастроинтестинальные проявления и крапивница, и респираторные, и АО языка (8 пациентов (3,1%)) [244]. Поэтому предложена классификация ЛГ к НПВП, учитывая фенотипы реакций ЛГ на НПВП (таблица 5) [262].

Из этой таблицы мы видим, что предлагают выделять отдельную группу ЛГ к НПВП в виде пищевой анафилаксии и приема НПВП, как кофактора развития реакции. Sánchez-López J. et al. показали, что данный тип реакции встречается в 15,9% случаев (52/328 пациентов). В 84,6% случаев (44/52 пациентов) выявлена аллергия на белки переносчики липидов (Pru p 3), в 11% (6/52 пациентов) – на глиадин (Tri a 19). Обращает на себя внимание, что 70% переносят пищевые продукты без приема НПВП. Более 90% реакций развивается в течение 3 часов после приема пищевого продукта и НПВП, при этом нет ни одной реакции через 5 часов [159]. В исследовании Romano A. также показано, что основным пищевым аллергеном в подобных реакциях является Pru p 3, поэтому необходимо при развитии крапивницы или анафилаксии на НПВП учитывать все продукты, употребляемые за 4 часа до и в течение 4 часов после реакции [148].

Некоторые авторы также предлагают выделять ЛГ к НПВП с поражением отдельных органов (гепатит, менингит), в развитии которых участвуют Т-клеточный механизм/токсическое действие препаратов, и васкулит, механизмы развития которого неизвестны [243].

Диагноз ЛГ к разным подгруппам НПВП устанавливают, как правило, на основании анамнеза и ПДТ [186]. Тесты *in vitro*, в том числе тест активации базофилов, не показали информативности для диагностики ЛГ к НПВП [69, 239, 240]. Есть отдельные публикации, показывающие высокую чувствительность и

специфичность теста трансформации лимфоцитов для диагностики ЛАЗТ на ибупрофен и метамизол [305].

Таблица 5 – Классификация ЛГ к НПВП, включая фенотипы реакций

Тип гиперчувствительности	Фенотип	Латентный период	Сопутствующее хроническое заболевание	Основной механизм развития
Перекрестная гиперчувствительность	Крапивница/АО	<24 ч.	нет	Ингибция ЦОГ-1
	Крапивница/АО		Хроническая спонтанная крапивница	
	Ринорея/Бронхоспазм		Полипозный риносинусит/Бронхиальная астма	
	Смешанная реакция			Возможна ингибция ЦОГ-1
	Пищевая анафилаксия + кофактор НПВП		Пищевая аллергия	Неизвестен
Селективная гиперчувствительность	Крапивница/АО/Анафилаксия на один НПВП	<24 ч.	нет	IgE-опосредованный
	ЛГНТ к нескольким подгруппам НПВП (но нормальная переносимость ацетилсалициловой кислоты)			Неизвестно, возможно, IgE-опосредованный
	ЛАЗТ на одну подгруппу НПВП	> 24 ч.		Т-клеточно-опосредованный

Kowalski M. et al. предложил подход к диагностике ЛГ на НПВП, состоящий из семи этапов. Первые 4 этапа – это сбор анамнеза: тип реакции, время развития реакции, клиническая картина реакции, переносимость других НПВП. 5 этап – подтверждение/исключение перекрестных реакций среди разных подгрупп НПВП. 6 этап – кожное тестирование и тесты *in vitro* при реакции на одну подгруппу

НПВП, то есть, когда предполагается ЛА. 7 этап – ПДТ с предполагаемым причинно-значимым НПВП [208].

ПДТ является основным методом диагностики ЛГ к НПВП [227, 237, 238, 242]. До настоящего времени остается вопрос достаточно ли данных анамнеза для постановки диагноза ЛГ к НПВП или необходимо проведение ПДТ [255]. Но, обращает на себя внимание, что в результате ПДТ с НПВП у детей ЛГ подтверждается в 12,9-26,0% случаев [30, 35, 123], у взрослых – в 26,5% случаев [229]. Но пациенты могут отказаться от проведения ПДТ с предполагаемым причинно-значимым НПВП (5% случаев) [271]. При респираторных проявлениях ЛГ к НПВП провокационное тестирование предлагают начинать с назального и бронхиального тестирования, хотя эти методы имеют меньшую негативную предсказательную ценность, чем пероральный тест [292].

Ropiolek I. et al. провели ПДТ, и у 164 пациентов он был отрицательным. Но, несмотря на это, 20% пациентов (33/164 пациента) не принимают в дальнейшем НПВП; у 9,2% (12/131 пациента) в последующем развилась ЛГ, несмотря на отрицательный результат ПДТ, что связали со вспомогательными веществами [119].

При развитии перекрестной ЛГ на разные подгруппы НПВП за счет ингибиции ЦОГ-1 ЛП выбора являются селективные ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол [186]. Однако перед назначением селективных ингибиторов ЦОГ-2 и парацетамола рекомендуется проведение ПДТ из-за возможного риска развития тяжелых реакций [183, 297, 310]. Bangerl T. et al. показали, что лорноксикам переносят 88,54% пациентов, парацетамол – 92,31%, целекоксиб – 91,73% [182]. В другом исследовании показано, что реакция ЛГ на эторикосиб развивалась в 4,2% случаев, на парацетамол – 6,7% [183]. При перекрестной (неаллергической) ЛГ к НПВП реакции на безопасные альтернативы, такие как парацетамол, мелоксикам, нимесулид, встречалась в 16,1% случаев, и была выше в группе с анафилаксией в анамнезе [315]. По данным других исследований, ЛГ к селективным ингибиторам ЦОГ-2 была ниже и встречалась в 8,8% случаев [229]. Кроме этого, есть исследование, подтверждающее 100% переносимость целекоксиба у пациентов с

крапивницей на НПВП [83]. Но при респираторных проявлениях непереносимость альтернативных препаратов выше (целекоксиб – 4,1% (2 пациента), нимесулид – (16,3% (8 пациентов), мелоксикам – 14,3% (7 пациентов), парацетамол – 22,4% (11 пациентов)) [82].

Проведение кожных тестов с НПВП показано только в случае диагностики ЛА как немедленного, так и замедленного типов, а не ЛГ [325]. Однако систематизированных данных об информативности кожного тестирования для диагностики ЛА на НПВП пока нет [185].

При ЛГ к НПВП с респираторными проявлениями ранее применялась десенсибилизация АСК [219]. Появляются новые данные о переносимости НПВП у пациентов, получающих терапию дупилумабом. Показано, что через 6 месяцев терапии дупилумабом 23% пациентов (7/30 пациентов) начинают переносить АСК в полной дозе и 33% – и более высокие дозы (10/30 пациентов) [136].

Таким образом, несмотря на то, что основные группы реакций ЛГ к НПВП описаны, необходимо дальнейшее изучение данных реакций, так как встречаются реакции, не соответствующие основным типам реакций ЛГ [37].

### **1.6.3 Лекарственные препараты, применяемые в интраоперационном периоде**

Определить точно частоту встречаемости периоперационной анафилаксии трудно, поэтому данные исследований различны и варьируют в широких пределах [97, 222]. Например, в Австралии частота встречаемости колеблется в широких пределах от 1:10000 до 1:20000 [154]; во Франции – 1:13000 [251, 268]; в Новой Зеландии – 1:1250 [154, 251]; в Великобритании – 1:10000 [49]. Частота анафилаксий на миорелаксанты периферического действия составляет 1:6500 во Франции, 1:5200 в Норвегии [174, 251]. В США частота анафилаксии на артракурий составила 1:22451 применений, на сукцинилхолин – 1:2080, на рокуроний – 1:2499, то есть частота анафилаксии на сукцинилхолин и рокуроний примерно в 10 раз выше, чем на атракурий [52]. И, несмотря на то, что реакции ЛГНТ в

периоперационном периоде встречаются редко, смертность составляет 3,5-10% [181, 192, 294].

Обследование пациентов с аллергической реакцией в интраоперационном периоде сопряжено с большими трудностями, так как одномоментно применяется большое количество препаратов [162]. В Великобритании проведен анализ ЛП, применяемых на момент развития анафилаксии в периоперационном периоде: пропофол – в 90%, миорелаксанты периферического действия – в 47% (среди них наиболее часто применялся атракурий и рокуроний), анальгетики – в 88% (опиоиды – в 82%, парацетамол – 56%, НПВП – 28%), антибиотики – в 57% (чаще всего гентамицин, коамоксиклав, цефуроксим), местные анестетики – 69% (наиболее часто бупивакаин, лидокаин, левобупивакаин), противорвотные препараты – 73%, препараты крови – 3%, хлоргексидин – в 74%, повидон-йод – в 40%, контрастные препараты – 2-3%, при этом латекс не применяли в 21% [291]. Но в данном исследовании не проведено тестирование с ЛП с целью выявления ЛП-триггера.

Реакции гиперчувствительности в интраоперационном периоде развиваются с участием немедленных механизмов. По данным разных исследований IgE-опосредованные реакции встречаются в 50-60% случаев [17, 162, 251]. Однако, по данным итальянских коллег частота IgE-опосредованных реакций была ниже и составила 28,5% [192]. Также возможно развитие неаллергической анафилаксии, за счет неспецифической активации тучных клеток (например, через рецептор MRGPRX2) и базофилов и других механизмов [205, 226]. Частота тяжелых реакций при IgE-опосредованных реакциях выше, чем при неаллергической анафилаксии [162]. Но следует учитывать, что немедленные реакции в интраоперационном периоде могут быть связаны с фармакологическим, побочным действием препаратов, хирургической манипуляцией [47, 222].

К ЛП, которые, как правило, ответственны за развитие ЛГНТ в периоперационном периоде относятся миорелаксанты периферического действия, антибиотики, латекс, красители [294]. По данным разных исследователей, миорелаксанты периферического действия являются основной группой

препаратов, на которые наиболее часто развивается ЛГНТ в периоперационном периоде (50-70% случаев) [54, 174, 228, 251, 274].

В 1985 г. было проведено исследование сыворотки шести пациентов после анафилаксии на введение миорелаксантов периферического действия, в котором были выявлены специфические IgE к алкуронию, и было показано, что четвертичный аммоний, который также содержится в косметике, дезинфицирующих средствах, лекарствах, может отвечать за скрытую сенсibilизацию, то есть возможно развитие анафилаксии при первом применении миорелаксантов периферического действия [67]. Также отмечена вероятность перекрестных реакций между миорелаксантами периферического действия не только за счет четвертичного аммония, но и боковых цепей, подобных холину у суксаметония, галламина и алкурония [212]. Но, возможно, что перекрестная реактивность между миорелаксантами периферического действия обусловлена действием на MRGPRX2 [97]. Также показано, что в странах, в которых использовались микстуры от кашля, содержащие фолкодин, частота аллергии на миорелаксанты периферического действия значительно выше [273]. Австралийские ученые выявили, что у цисатракурия самая низкая перекрестная реактивность с рокуронием или векуронием, а у сукцинилхолина она выше [54].

Еще в 1999 году было показано, что при положительном результате кожного тестирования с предполагаемым причинно-значимым миорелаксантом периферического действия, можно безопасно применять альтернативный миорелаксант периферического действия с отрицательным результатом кожного тестирования [155]. В последующем показана высокая отрицательная предсказательная ценность кожных проб с миорелаксантами периферического действия [231, 258].

В 2019 г. опубликован позиционный документ Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по обследованию пациентов с ЛГНТ в периоперационном периоде [47]. Предложена следующая классификация клинических проявлений по степени тяжести ЛГНТ в периоперационном периоде

(таблица 6) [47, 268]. Поражение кожи и слизистых может отсутствовать, особенно при реакциях ЛГНТ III и IV степени тяжести [222].

Таблица 6 – Классификация клинических проявлений по степени тяжести ЛГНТ в периоперационном периоде (адаптировано из [47][268])

Степень тяжести	Клинические проявления
I	Поражение кожи и слизистых: генерализованная эритема, распространенная крапивница с/без АО
II	Умеренные, но нежизнеугрожающие поражения нескольких органов и систем: поражение кожи и слизистых +/- гипотензия +/- тахикардия +/- бронхоспазм +/- гастроинтестинальные нарушения
III	Жизнеугрожающие поражения одной и более систем органов: коллапс, тахикардия или брадикардия +/- аритмия +/- бронхоспазм +/- поражение кожи и слизистых +/- гастроинтестинальные нарушения
IV	Остановка кровообращения и дыхания

Mirone C. et al. провели обследование пациентов с ЛГ в интраоперационном периоде (n=193) и показали, что у 100 пациентов реакция была I степени тяжести, у 32 – II, у 55 – III, у 6 – IV. Наиболее частыми причинами были миорелаксанты периферического действия, далее следовали латекс и бета-лактамы антибиотики. Кроме этого, было отмечено, что к факторам риска тяжелых реакций относятся пожилой возраст, сопутствующая бронхиальная астма, гипертония, прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, более высокий уровень базальной сывороточной триптазы [192].

По данным Harper N. et al. основными группами причинно-значимых ЛП были антибиотики (n=94/199) (среди них – амоксиклав у 46, тейкопланин у 36); миорелаксанты периферического действия (n=65/199) (среди них – рокуроний у 27, атракурий у 23, сукцинилхолин у 14); хлоргексидин (n=18/199), синий патентованный V (n=9/199). Вероятность развития бронхоспазма на сукцинилхолин была в 2 раза больше, чем на другие миорелаксанты периферического действия. Анафилаксия на атракурий в основном проявлялась гипотонией; на рокуроний – бронхоспазмом и гипотензией, а «flushing» встречался

в 2 раза реже. Обращает на себя внимание, что реакций на местные анестетики и латекс не было. У 10 пациентов реакция закончилась летальным исходом, у 40 – остановкой сердца [49].

Проведение обследования пациентов с предполагаемой ЛА в периоперационном периоде возможно только при сотрудничестве врача анестезиолога и аллерголога-иммунолога [224, 309]. Проведение ПДТ с ЛП, применяемыми в интраоперационном периоде, возможно только в специализированных центрах. ПДТ проводится только при отрицательных результатах других тестов. Garvey L. et al. предлагают при проведении провокационного теста с препаратами для наркоза вводить 1/10 от терапевтической дозы. Однако нет исследований, которые подтвердили, что введение 1/10 дозы достаточно для исключения ЛА [309].

Фармакологические эффекты миорелаксантов периферического действия ограничивают применение ПДТ с этой группой препаратов. Однако, учитывая возможные ложноположительные результаты кожных пробы из-за раздражающего действия, проведение ПДТ целесообразно для исключения ЛА. В Дании рекомендуют проведение ПДТ с миорелаксантами периферического действия следующим образом: введение 1/10 максимальной интубационной дозы в течение 5-10 минут (при отрицательном или сомнительном результатах кожного тестирования). При проведении ПДТ пациенты могут отмечать двоение в глазах, но респираторных эффектов не отмечено [225].

Голландские ученые провели ПДТ с миорелаксантами периферического действия с постепенным повышением дозы 9 пациентам из 11 с анафилактической реакцией после введения этой группы ЛП в анамнезе: рокуроний – 0,5 мг, 2,5 мг, 5 мг, что соответствовало 1%, 5%, 10% от средней дозировки; цисатракурий – 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг; сукцинилхолин – 1 мг, 2,5 мг, 10 мг. У большинства пациентов в процессе тестирования отмечена диплопия. ПДТ с миорелаксантами периферического действия имеют высокие риски при их проведении, в связи с чем, данное тестирование могут проводить только квалифицированные бригады врачей,



состоящие из аллерголога, анестезиолога и реанимационных медицинских сестер [65].

Тестирование *in vitro* (определение специфических IgE и теста активации базофилов) относятся к дополнительным методам, но в комбинации с тестами *in vivo* позволяют диагностировать ЛА более точно при отсутствии рисков для пациентов [62, 111, 258, 294]. Тест активации базофилов с миорелаксантами показал высокую специфичность и достаточно высокую чувствительность [247]. Однако, исследования *in vitro* для диагностики ЛА на ЛП, применяемые в интраоперационном периоде, недоступны в связи с отсутствием стандартизованных и надежных тест-систем [9].

В интраоперационном периоде, как правило, применяется пропофол, но описаны единичные случаи аллергической реакции (анафилаксии, орофарингеального АО, бронхоспазма) на его введение [29, 263, 264, 283]. Также описан один клинический пример ФЛЭ на пропофол [41]. При назначении пропофола у анестезиологов, как правило, возникает вопрос о возможности применения этого ЛП у пациентов с пищевой аллергией на яйцо и сою, так как пропофол содержит лецитин и соевое масло. Но лецитин является фосфатидом, который является жировой субстанцией, не играющей роли в развитии пищевой аллергии на яйцо, так как он не является белком. А высоко очищенное соевое масло не содержит аллергена сои в достаточном количестве для развития аллергии. Это подтверждено в исследованиях и показано, что пропофол можно безопасно назначать при пищевой аллергии на яйцо и сою [55, 124, 173, 204, 233, 295].

Также в интраоперационном периоде применяются наркотические анальгетики, которые могут вызывать, как IgE-, так и не-IgE-опосредованную анафилаксию [276]. IgE-опосредованные реакции на наркотические анальгетики встречаются редко [43, 68]. Обращает на себя внимание, гипердиагностика ЛП к наркотическим анальгетикам, поэтому рекомендуется проведение ПДТ для верификации диагноза [205, 245].

При развитии ЛАНТ в интраоперационном периоде необходимо исключить аллергию на латекс. В последние годы отмечено значительное снижение частоты

аллергии на латекс по сравнению с другими причинами анафилаксии в периоперационном периоде, что обусловлено более редким применением латекса [97]. Группу риска по развитию аллергии на латекс составляют дети со спина бифида, пациенты со множественными хирургическими вмешательствами, частым применением изделий из латекса [97]. Аллергия на каштан, авокадо, банан, киви чаще всего ассоциируются с аллергией на латекс. Это так называемый латексно-фруктовый синдром [73, 322].

Как было указано выше, в интраоперационном периоде одновременно применяется большое количество ЛП, которые по своему фармакологическому действию могут вызывать гипотонию, что может затруднять дифференциальную диагностику. Помимо этого могут возникнуть другие острые состояния, такие как тромбоэмболия легочной артерии, смещение интубационной трубки, нестабильность гемодинамики и пр. [9]. Поэтому при развитии генерализованной реакции в интраоперационном периоде для дифференциальной диагностики очень важно определение уровня сывороточной триптазы [222, 294]. Таким образом, основными причинно-значимыми ЛП, применяемыми в интраоперационном периоде, являются миорелаксанты периферического действия. Но при обследовании пациентов после перенесенной аллергической реакции в интраоперационном периоде следует учитывать, что тестирование необходимо проводить со всеми ЛП, применяемыми на момент развития ЛА.

#### **1.6.4 Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства**

Используемые в диагностике различных заболеваний йРКС относятся к группе ЛП, которая широко применяется в современной медицине с целью контрастирования и является одной из наиболее назначаемых [206]. К 2003 году число введений по всему миру составило 75 миллионов [89]. Частота применения йРКС возрастает и отмечается увеличение частоты реакций ЛГ, которая встречается у 0,5-2,0% пациентов, обследованных с введением йРКС [80, 160, 180, 221]. Частота реакций ЛГ выше на мономерные ионные йРКС (3,8-12,7%) [39], чем на неионные йРКС (0,4-2,7%) [60, 94, 160, 214, 257]. Частота ЛА на йРКС

встречается в 0,05-1,00% случаев [95]. Тяжелые реакции на ионные йРКС встречаются в 0,02-0,04% [39]. ЛАЗТ на йРКС встречается в 0,5-3,0% [126]. Но, следует отметить, что, к сожалению, не все отсроченные реакции на введение йРКС фиксируются в документации [214]. Средний возраст пациентов с ЛА на йРКС составляет 50-64 года [50, 53]. Следует отметить, что большинство реакций на введение неионных йРКС легкие (77%), реже встречаются реакции средней тяжести – 21% и тяжелые – 2% [160]. По данным корейских коллег в Азии тяжелые реакции на введение неионных йРКС развиваются в 0,04-0,28% случаев [211]. йРКС входят в топ ЛП, вызывающих анафилаксию с летальным исходом [141].

Данная группа ЛП не метаболизируется и выводится в неизменном виде преимущественно почками за счет клубочковой фильтрации, при этом не подвергается существенной клубочковой реабсорбции [98].

Некоторые исследователи к факторам риска развития ЛА на йРКС относят семейный анамнез, бронхиальную астму, сердечную недостаточность, прием некоторых ЛП (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов, ингибиторов протонной помпы), быстрое введение, мастоцитоз, аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции [94, 95, 178]. Но эксперты в диагностике ЛА считают основным и единственным фактором риска развития ЛА на йРКС предшествующую аллергическую реакцию на введение йРКС в анамнезе [80, 257]. Обращает на себя внимание, что ЛА развивается и на первое введение йРКС, но частота этих реакций варьирует в широких пределах от 3,3 до 52,0% случаев [50, 53, 60, 287]. Но АШ развивается при неоднократном применении йРКС [53]. Предполагают, что возможно развитие сенсибилизации к карбомиловым цепям йРКС за счет приема ЛП, содержащих подобные боковые цепи, например, цефуроксим [50].

По структуре йРКС – это триодированное в положении 2, 4, 6 бензольное кольцо с различными боковыми цепями в 1-, 3- и 5-м положениях [12]. Согласно современной классификации йРКС подразделяют в зависимости от ионизации, осмолярности и способности к образованию димерных молекул [19].

На введение йРКС могут развиваться как токсические реакции, так и реакции ЛГ, которые могут быть немедленными и замедленными [74, 78, 80, 257]. Ранее считалось, что на введение йРКС развивается только ЛГ, но в настоящее время доказано участие иммунных механизмов в развитии реакций на эту группу препаратов [180, 287]. По данным Лебедевой Н.В. около 40% реакций ЛГ на йРКС обусловлены иммунными механизмами, то есть являются проявлениями ЛА. Реакции ЛАЗТ могут развиваться в течение длительного времени (до 10 суток) после введения йРКС [11]. ЛГНТ наиболее часто проявляется эритемой и крапивницей с или без АО (более чем в 70%) [95]. ЛАЗТ на введение йРКС наиболее часто проявляется МПЭ, однако, тяжелые поражения кожи также могут встречаться [50, 94, 95, 126, 267]. Соотношение немедленных и замедленных реакций 77,1% и 22,4% соответственно, то есть 3,4:1 [179]. По другим данным соотношение приблизительно такое же 4:1 [120].

Lin X. et al. показали, что из 11343365 сообщений о нежелательных реакциях на введение йРКС, 5432 реакции (0,5%) расценены как ЛГ. Отмечено, что йомепрол наиболее часто вызывал АО, а йодиксанол – экзантему [121]. В другом исследовании показано, что АШ чаще развивался на йопромид [53], а ЛА чаще возникала на йогексол и йодиксанол [180].

Перекрестных реакций между йРКС и другими содержащими йод ЛП и пищевыми продуктами нет [10, 12, 25]. Считается, что боковые цепи йРКС, содержащие карбомиоловые группы, отвечают за перекрестные реакции между различными йРКС. Lerondeau B. предложил разделить йРКС на 3 подгруппы в зависимости от содержания боковой цепи N-(2,3-дигидроксипропил) карбамоила. йРКС из группы А содержат карбамоиловые цепи, в группе В и С не содержат (таблица 7) [50].

Soria A. et al. в 2021 г. провели исследование, в которое было включено 13 пациентов с DRESS и 19 пациентов с ОГЭП после введения йРКС. Показано, что при DRESS реакция развивалась через 4 дня, а при ОГЭП – через 1 день. Наиболее частыми причинами были йопромид и йогексол, реже йодиксанол, йобитридол. Отмечено, что перекрестные реакции в группе А встречаются в 81% случаев, в то

время как перекрест с другими группами встречается в 2 раза реже. Также в этом исследовании показано, что при DRESS на йРКС в 46% отмечается косенсублизация к бета-лактамам антибиотикам [125].

Таблица 7 – Классификация йРКС в зависимости от наличия карбамоиловых цепей

Группа А	Группа В	Группа С
Йокситаламат Йопамидол Йодиксанол Йомепрол Йоверсол Йогексол	Йобитридол Йоксаглат	Натрия амидотризоат

Среди йРКС наиболее часто отмечают перекрестная аллергия между йогексолом и йодиксанолом, так как йодиксанол состоит из 2 мономеров йогексола [50][180]. В других исследованиях разброс данных по частоте перекрестных реакций среди йРКС значителен (14,3-88,0%) [50, 125, 284, 287].

Srisuwachari W. et al. провели ретроспективное исследование, в которое было включено 1439 пациентов с перенесенной реакцией на введение йРКС. Пациенты были разделены на 5 групп: 1 группа – замедленная реакция, 2-5 группы – немедленная реакция. Только у 1 и 2 группы реакция была менее года назад на введение известного йРКС. В этих группах частота ЛА была подтверждена в 16-17% случаев. В других группах реакция ЛГНТ была более года назад (3 группа – через 6 лет после реакции, 4 – через 14-15 лет после реакции (кроме анафилаксии), 5 – через 14-15 лет после анафилаксии), как правило, на неизвестное йРКС. В этих группах частота ЛА была ниже и составила 3-8% [179].

Для диагностики ЛА на йРКС применяют кожные пробы для подбора альтернативного йРКС [284, 287]. Кожное тестирование рекомендуется проводить со всеми доступными йРКС [79, 257]. Как правило, в/к пробы с йРКС проводятся в разведении 1:10 [100]. Но некоторые исследователи рекомендуют проводить в/к пробы с цельным йРКС [117, 196, 203]. Clement O. et al. отметили, что кожные

пробы с йРКС были положительными в 19,6% случаев (41/245 пациентов), с препаратами гадолиния – в 27,8% случаев (10/36 пациентов). Перекрестные реакции на йРКС отмечены в 26,8% (11 пациентов), на препараты гадолиния – в 50% (5 пациентов). При ЛГ тяжесть реакции меньше (62%), чем при ЛА. Реакции ЛГНТ развиваются в среднем через 11,6 минут, а ЛАНТ – в 2 раза быстрее (через 5,6 минут). Также в этом исследовании отмечено, что ЛА чаще проявляется симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы, а для ЛГ характерны крапивница и бронхоспазм [196]. Такая тенденция клинических проявлений также отмечена и в другом исследовании [53]. Также показано, что при АШ чаще положительный результат кожных проб по сравнению с анафилаксией, 81,8% и 64,7% соответственно [53].

В 2009 г. группа ведущих специалистов Европы в диагностике ЛА показали, что специфичность кожных проб для диагностики ЛА на йРКС высокая (96-100%). При проведении кожных проб через 2-6 месяцев после перенесенной реакции положительный результат был в 50% при ЛАНТ и в 47% при ЛАЗТ [287].

Trautmann A. et al. считают, что чувствительность в/к проб для диагностики ЛА на йРКС высокая [267]. Но турецкие специалисты считают, что чувствительность кожных проб низкая (20%) при высокой специфичности [177]. Но, следует учитывать, что чувствительность кожных проб зависит от клинических проявлений, так при крапивнице она составляет 12%, а при анафилаксии – 51,9% [288], по другим данным, при поражении кожи – 9,5%, при тяжелой системной реакции – 23%, при жизнеугрожающей реакции – 53%, при остановке сердца – 100% [196]. Положительная предсказательная ценность колеблется в широких пределах (17-52%) [288], но негативная предсказательная ценность высокая (94,2%) [286].

Dona I. et al. показали, что у пациентов с ЛА на йРКС (n=101) ЛАНТ подтверждена у 12 пациентов, ЛАЗТ – у 89, при этом ЛА на несколько йРКС была выявлена у 36 пациентов (35,64%) (ЛАНТ – 8 пациентов, ЛАЗТ – 28). Также авторы отметили, что при ЛА на несколько йРКС анафилаксия встречалась чаще и процент положительных кожных проб был выше. Кроме этого, у пациентов с ЛА на

несколько йРКС положительный ПДТ при отрицательных кожных пробах был положительным в 60% случаев (у 24 из 36 пациентов) [180].

В настоящее время рекомендуют проведение ПДТ с йРКС при отрицательном результате кожного тестирования [100, 257, 267]. Проведение ПДТ с йРКС безопасно при проведении опытными врачами [75, 284]. Но протоколы проведения ПДТ на йРКС в настоящее время не отработаны. Как правило, вводят 49,5-100 мл йРКС в течение 1 или 2 дней [257]. Показано проведение ПДТ не только для подтверждения ЛА, но в большей степени для подбора альтернативы [180].

Тесты *in vitro* для диагностики ЛА на йРКС не показали высокой информативности [79, 257], но могут применяться для дополнительной информации. Проведено исследование для определения HLA-A, B, C, как предикторов развития ЛА. Выявлена значительная разница в частоте HLA-B\*58:01 при ЛГНТ на йРКС, HLA-B\*58:01 и HLA-B\*38:02 при ЛГНТ на йопромид, но требуются дальнейшие исследования [64].

Вопрос премедикации перед введением йРКС остается актуальным в настоящее время. Так Масу Е. проанализировал литературные данные и сделал вывод, что премедикация антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами не способна предотвратить большинство реакций, и при смене йРКС на альтернативный премедикация не нужна [214]. Torres M. также считает, что вопрос проведения премедикации спорный [257]. Но Lee S. et al. считают, что необходимо введение альтернативного йРКС, но премедикация также может быть полезна [211].

Рекомендации по проведению контрастных исследований пациентам с перенесенной реакцией на йРКС различны. По рекомендации американских рентгенологов проведение тестов с йРКС в рутинной практике не рекомендуется. При ЛГНТ к йРКС в анамнезе рекомендуется применять альтернативный контраст и проводить премедикацию за 12-13 часов с применением пероральной формы ГКС. При ЛАЗТ на йРКС проведение премедикации не рекомендуется [46]. По рекомендациям европейских рентгенологов рекомендуется консультация аллерголога-иммунолога и проведение кожных проб с йРКС через 1-6 месяцев

после перенесенной реакции. Премедикация не рекомендуется, но показана замена йРКС на альтернативный препарат [96]. По рекомендациям Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов рекомендуется проведение кожных тестов, ПДТ с альтернативным йРКС при отрицательном результате кожного теста с ним. Если невозможно провести кожный тест, то рекомендовано проведение премедикации при ЛГНТ. При ЛАЗТ премедикация также не рекомендуется. После перенесенной анафилаксии или тяжелого поражения кожи введение йРКС запрещено. Если нельзя заменить исследование, то показано применение альтернативного йРКС при готовности к купированию реакции [257].

Одним из ведущих специалистов по ЛА, в том числе на йРКС, является немецкий врач Brockow K., который считает, что тяжелые реакции на йРКС, как правило, аллергические, и проведение тестирования с йРКС показано пациентам после перенесенной тяжелой реакции на введение данной группы ЛП. Кроме этого, он подчеркивает, что для предотвращения повторной реакции применение альтернативного структурно отличного йРКС целесообразнее, чем премедикация. Также отмечается, что ПДТ выявляет или исключает ЛГ на причинно-значимый ЛП и подтверждает переносимость альтернативного йРКС, но в настоящее время ПДТ с йРКС не стандартизован [78]. Эту точку зрения поддерживают и другие исследователи [178].

### **1.6.5 Флуконазол**

В настоящее время широко применяются противогрибковые препараты группы азолов, которая подразделяется на триазолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол), имидазолы (кетоконазол, миконазол, клотримазол). К группе азолов также относятся нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол и пр.) и бензимидазолы (албендазол, мебендазол и пр.). ЛА на флуконазол возникает редко, но, как правило, это ФЛЭ [71, 164, 165, 166, 172, 176, 266, 296]. Но описаны единичные случаи ЛАЗТ на флуконазол в виде ОГЭП [275], синдрома Свита [158].

Среди поражений кожи ФЛЭ встречается в 14-22% случаев [157]. Наиболее часто ФЛЭ вызывают НПВП (ацетаминофен, салицилаты, пироксикам,



мефенафмовая кислота), антибиотики (триметоприм-сульфаметаксозол, метронидазол, тетрациклины, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амоксициллин, рифампицин, тинидазол) [157]

Как было указано выше, флуконазол относится к группе азолов, и описаны единичные случаи перекрестных реакций между флуконазолом и другими азолами (с тинидазолом [164], орнидазолом [71], итраконазолом [172]). При этом описаны и клинические примеры с отсутствием перекрестной аллергии между флуконазолом и другими азолами (с итраконазолом, кетоконазолом, метронидазолом [71], итраконазолом [165], кетоконазолом [172]).

Аппликационные кожные пробы на поствоспалительное пятно проведено в 5 случаях, при этом в трех случаях получен положительный результат [165, 166, 296], а в двух – отрицательный [71, 266]. В одном случае проведен тест трансформации лимфоцитов с флуконазолом и получен положительный результат [166]. В 2018 г. Романова Т.С. провела исследование ЛАЗТ и показала, что среди пациентов с ЛА (n=64) в 6,4% случаев (n=4) подтверждена ЛА на ЛП группы азолов (флуконазол – 2, орнидазол – 2, кетоконазол – 2) [20, 21].

Таким образом, в настоящее время регистрируются реакции ЛАЗТ на препараты группы азолов. Необходимо изучение перекрестной реактивности внутри этой группы, оценка информативности кожного тестирования для диагностики ЛАЗТ на азолы.

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что проблема диагностики ЛА остается актуальной не только в работе врача аллерголога-иммунолога, но и в работе врачей разных специальностей. В настоящее время нет диагностических методов *in vitro* с высокой чувствительностью. Они, как правило, применяются с целью получения дополнительной информации. Поэтому на протяжении многих лет для диагностики ЛП применяются тесты *in vivo*, проведение которых бывает небезопасно для пациента. Суммируя полученные данные по особенностям клинических проявлений ЛП к конкретной группе ЛП, разрабатываются алгоритмы для ведения пациентов с ЛП.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования (этапы) и группы больных

За период с 2016 по 2022 гг. в клинике ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России на базе отделения «Иммунопатологии взрослых» (заведующая отделением проф., д.м.н. Латышева Т.В.) проконсультировано 2213 пациентов, обратившихся на консультацию с ЛГ. Данное исследование было одобрено локальным комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (протокол №4 от 26 апреля 2012 года). Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Исследование включало в себя 4 этапа:

1. Сбор фармакологического анамнеза у пациентов, обратившихся на консультацию с ЛГ в период 2016-2022 гг. (n=2213).

2. Демографическая, клиническая характеристика пациентов с предполагаемой ЛГ по данным фармакологического анамнеза (n=928). Учитывая предполагаемый механизм ЛГ, пациенты были подразделены на 3 подгруппы: ЛГНТ (n=650), ЛАЗТ (n=293), иммунокомплексные реакции (n=6) и проведен анализ клинических проявлений и спектра причинно-значимых ЛП. Подгруппа с ЛАЗТ проанализирована в период 2016-2022 гг. (n=293) и 2012-2015 гг. (n=54), суммарно 357 пациентов.

3. Формирование подгрупп пациентов в зависимости от причинно-значимых ЛП.

4. Демографическая, клиническая характеристика пациентов с ЛГ к наиболее значимым ЛП-триггерам (бета-лактамы антибиотики, НПВП, ЛП, применяемые в интраоперационном периоде, йРКС, флуконазол), определение профиля безопасности ЛП, оценка диагностической значимости кожных тестов *in vivo* на примере некоторых ЛП, изучение диагностической значимости аллергенных детерминант внутри группы бета-лактамы антибиотиков, определение факторов риска развития ЛА внутри исследуемых групп (бета-лактамы антибиотики, НПВП, ЛП, применяемые для общей анестезии, йРКС, флуконазол).

На **1 этапе** исследования проведен проспективный анализ общей группы пациентов, обратившихся в отделение иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии ФМБА России» в период с 2016 по 2022 гг. с предположительным диагнозом ЛГ.

На **2 этапе** исследования пациентам, у которых можно было предположить ЛГ по данным фармакологического анамнеза, проведена оценка демографических данных, клинических проявлений, причинно-значимых ЛП. На основании этого были выделены следующие подгруппы пациентов с: ЛГНТ, ЛАЗТ, ИКР. Проведен анализ причинно-значимых ЛП, клинических проявлений перенесенных реакций. Выполнено тестирование *in vivo* с ЛП пациентам, у которых не было противопоказаний для его проведения, и давшим согласие. При анализе группы с ЛАЗТ также были включены данные пациентов, обследованных в период с 2012 по 2015 гг.

На **3 этапе** исследования сформированы подгруппы пациентов в зависимости от причинно-значимых ЛП (бета-лактамы антибиотики (n=239), НПВП (n=307), ЛП для общей анестезии (n=60), йРКС (n=164), флуконазол (n=27)).

На **4 этапе** в сформированных группах проведена оценка демографических, клинических данных, провокационного тестирования с ЛП, определены отдельные ЛП с наименьшим риском развития ЛГ, оценена информативность кожного тестирования для диагностики ЛА, изучены антигенные детерминанты внутри группы бета-лактамы антибиотиков.

Критерии включения: 1) лица мужского или женского пола от 3 лет и старше; 2) анамнестически достоверная реакция ЛГ в анамнезе; 3) письменное информированное согласие, полученное от пациента/родителя пациента на проведение тестирования с ЛП *in vivo*.

Критерии исключения: 1) постоянный прием сГКС и/или антигистаминных препаратов; 2) распространенное поражение кожи; 3) изменения кожи внутренней поверхности предплечий, при которых невозможно проведение в/к тестов (дерматит, татуировки, рубцовые изменения и т.п.); 4) беременность или грудное вскармливание; 5) психические заболевания.

## 2.2 Методы клинического обследования

### 2.2.1 Сбор фармакологического анамнеза.

- ❖ Какой(ие) ЛП применялись на момент развития реакции?
- ❖ Какая причина приема ЛП?
- ❖ На какой день применения ЛП развилась реакция?
- ❖ Через какое время после приема ЛП возникла реакция?
- ❖ В какой дозе применялся ЛП?
- ❖ Какой путь введения ЛП?
- ❖ Какая клиническая картина перенесенной реакции?
- ❖ Какие ЛП применялись для купирования реакции?
- ❖ Где купирована реакция?
- ❖ Был ли отменен ЛП после развития реакции?
- ❖ Применялся ли ранее этот ЛП?
- ❖ Были ли ранее реакции на ЛП? Если да, то какие были реакции и на какие ЛП.
- ❖ Применялся ли после реакции ЛП из этой группы?
- ❖ Какие ЛП принимает и переносит хорошо?

### 2.2.2 Сбор анамнеза.

### 2.2.3 Данные физикального обследования.

## 2.3 Методы аллергологического обследования больных

2.3.1 Кожные прик-тесты со стандартными отечественными наборами бытовых, эпидермальных, пыльцевых аллергенов производства объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова. Прик тесты осуществляли и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов.

2.3.2 Количественное определение специфических IgE к небактериальным аллергенам, яду пчел, ос (по показаниям), пищевым продуктам (по показаниям) с использованием тест-систем ImmunoCap Phadia (Швейцария).

2.3.3 Количественное определение сывороточной триптазы в сыворотке крови (по показаниям) с использованием тест-систем ImmunoCap Phadia (Швейцария).

2.3.4 Количественное определение уровня IgE специфических к пенициллину G, V, амоксицилоилу, ампицилоилу (по показаниям) с использованием тест-систем ImmunoCap Phadia (Швейцария).

## 2.4 Методы тестирования с лекарственными препаратами *in vivo*:

### 2.4.1 Кожные тесты с лекарственными препаратами.

К кожным тестам с ЛП относятся аппликационный, прик-, в/к тесты.

#### 2.4.1.1 Методика проведения кожных тестов с ЛП

##### *Аппликационный тест (патч-тест)*

При постановке теста на чистую кожу спины накладывают марлевую салфетку размером 1,0×1,0 см, смоченный раствором ЛП или суспензией препарата в физиологическом растворе или вазелиновом масле, определенной концентрации. Сверху помещают кальку размером 1,0×1,0 см. Фиксируют лейкопластырем. Оценивают реакцию через 48-72 часа. Расстояние между тестируемыми ЛП составляет примерно 3 см. Отрицательный контроль – 0,9% раствор NaCl или вазелиновое масло, в зависимости от того, в чем был разведен ЛП. Положительного контроля нет. Если раньше 24 часов появляются такие симптомы, как зуд, жжение, отек, местное повышение температуры, то оценку теста проводят раньше. При отсутствии реакции через 48-72 ч. проба считается отрицательной. Шкала оценки представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Критерии оценки аппликационных тестов

Символ	Клиническая картина	Оценка реакции
-	нет изменений	отрицательная реакция
+	эритема, инфильтрация, папулы, везикулы, сливные везикулы	положительная реакция
PP	Различные клинические проявления: пузырь, некроз	раздражающая реакция

### *Прик-тест*

Кожу сгибаемой поверхности предплечья обрабатывают 70% раствором этилового спирта. После этого инсулиновым шприцем на кожу наносят одну каплю исследуемого ЛП в растворе или в виде суспензии измельченного порошка в 0,9% растворе NaCl, на расстоянии 2-3 см друг от друга. Через капли делают укол ланцетом на глубину не более 1,0-1,5 мм. Отрицательный контроль: прик-тест с 0,9% раствором NaCl. Положительный контроль: через каплю гистамина 10 мг/мл прик-тест. Оценка результата через 20 минут. Шкала оценки представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Критерии оценки прик-тестов

Оценка реакции	Условные обозначения	Описание реакции
Отрицательный	-	Размеры, как в контроле
Положительный	+	Волдырь диаметром более 3 мм с/без гиперемии, кожный зуд
Сомнительный	+/-	Гиперемия без волдыря

### *В/к тест*

Кожу сгибаемой поверхности предплечья обрабатывают 70% раствором этилового спирта. После этого инсулиновым шприцем в/к вводят 0,02 мл раствора исследуемого ЛП, разведенного в 0,9% растворе NaCl до определенной концентрации на расстоянии 3-5 см друг от друга. Отрицательный контроль – в/к 0,02 мл 0,9% раствора NaCl. Положительный контроль только для ЛАНТ – прик-тест раствора гистамина. Результат постановки в/к проб оценивают: при ЛАНТ – через 20 минут, при ЛАЗТ – через 24-72 часа. Шкала оценки в/к тестов представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Критерии оценки в/к тестов

Результат реакции	Условное обозначение	Описание реакции
Отрицательный	-	Изменения кожи отсутствуют
Положительный	+	Гиперемия, инфильтрат более 5 мм, кожный зуд (ЛАЗТ); увеличение папулы более, чем на 5 мм через 15 минут, волдырь, возможны псевдоподии, кожный зуд (ЛАНТ)
Сомнительный	+/-	В месте пробы волдырь рассасывается медленнее, чем в контроле (для ЛАНТ)

#### 2.4.1.2 Концентрации ЛП для проведения кожных тестов

Для проведения кожных проб применяли готовые лекарственные формы и приготовленные растворы *ex tempore*. Концентрации ЛП, не обладающие раздражающим действием, были подобраны на 10 здоровых добровольцах. Для аппликационных и прик-тестов готовые лекарственные формы не разводили. Если ЛП представлял собой таблетку, капсулу, то для аппликационного теста его сначала измельчали в порошок, затем смешивали, как правило, с вазелиновым маслом, до нужной концентрации. Возможно смешивание ЛП с вазелином или 0,9% раствором хлорида натрия. Для в/к тестов применяли только ЛП в виде готовых растворов или растворяли ЛП в виде порошков для инъекций *ex tempore*, получая концентрации, не обладающие раздражающим действием.

Перечень готовых форм ЛП для проведения аппликационных тестов:

- Гентамицин, 40 мг/мл, 2 мл (раствор для инъекций, «Гентамицин», ОАО «Дальхимфарм», Россия);
- Клотримазол, 1% (крем для наружного применения, «Клотримазол» ООО «Озон», Россия);
- Гидроксиметилхиноксалиндиоксид, 10 мг/мл - 10 мл (раствор для внутривенного введения, «Диоксидин», ОАО «Биохимик», Россия);
- Индометацин, 10% (мазь для наружного применения, «Индометацин Софарма», Софарма АО, Болгария);

- Кетопрофен, 2,5% (гель для наружного применения, «Кетонал», Лек, Германия);
- Лидокаина гидрохлорид, 10% - 2 мл (раствор для инъекций, «Лидокаин», ОАО Дальхимфарм, Россия);
- Прокаин, 20% - 2 мл (раствор для инъекций, «Новокаин», ОАО «Биохимик», Россия);
- Спиртовой раствор йода, 5% - 100 мл (ОАО «САМАРАМЕДПРОМ», Россия);
- Тафлупрост, 0,0015% - 0,3 мл (глазные капли, «Тафлотан», АО «Сантэн», Финляндия);
- Оксиметазолин, 0,05% - 10 мл (капли, «Називин», Мерк КГаА, Германия);
- Хлоргексидин, 0,5% - 100 мл (раствор, «Хлоргексидин», «Росбио» ООО, Россия);
- Изопропанол (пропанол-2) - 30%, полигексаметиленбигуанид гидрохлорид - 0,25% (антисептик для наружного применения, «Диасептик ОПК», Интерсэн плюс, Россия).
- Цианкобаламин 0,5 мг/мл - 1 мл (раствор для инъекций «Цианкобаламин» ОАО Дальхимфарм, Россия).

Перечень ЛП, из которых готовили формы для тестирования:

бета-лактамы антибиотики – Бензилпенициллина натриевая соль 1000000 ЕД (порошок для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, «Бензилпенициллина натриевая соль 1000000 ЕД», ОАО «Синтез», Россия).

А. Аппликационный тест. Концентрация ЛП – 1000000 ЕД/1 мл вазелинового масла;

Б. Прик-тест. Концентрация ЛП – 100000 ЕД/1 мл 0,9% раствора NaCl.

В. В/к тест. Концентрации ЛП – 10000 ЕД/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).



– Аминопенициллины

А. Аппликационные тесты:

– Амоксициллин 250 мг (капсулы, «Амоксициллин», Хемофарм А.Д., Сербия). Концентрация ЛП – 250 мг/мл вазелинового масла (25% раствор).

– Ампициллин 500 мг (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Ампициллин», ОАО «Синтез», Россия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Амоксициллин + клавулановая кислота (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг + 100 мг или таблетка 500 мг + 125 мг, «Амоксиклав», Лек, Словения). Концентрация ЛП – 500 + 100/125 мг /мл вазелинового масла (50% раствор по амоксициллину).

Б. Прик-тесты:

– Ампициллин 500 мг (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Ампициллин», ОАО «Синтез», Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл 0,9% раствора NaCl (10% раствор).

– Амоксициллин + клавулановая кислота (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг + 100 мг, «Амоксиклав», Лек, Словения). Концентрация ЛП – 100/20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (10% раствор по амоксициллину).

В. В/к тесты:

– Ампициллин 500 мг (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Ампициллин», ОАО «Синтез», Россия). Концентрации ЛП – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Амоксициллин + клавулановая кислота (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг + 100 мг, «Амоксиклав», Лек, Словения). Концентрация ЛП – 20 мг + 4 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор по амоксициллину).

– Цефалоспорины

А. Аппликационные тесты, прик-тесты:

– Цефтриаксон 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, ««Цефтриаксон», ОАО «Красфарма», Россия). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Цефотаксим 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефотаксим», РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Цефепим 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефепим», ПАО «Красфарма», Россия). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Цефтазидим 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефтазидим-Виал», Кировская фармацевтическая фабрика АО, Россия). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Цефоперазон 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефоперазон», «Красфарма», Россия). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Цефазолин 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефазолин», ЗАО «ЛЕККО», Россия). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор).

– Цефалексин 500 мг (капсулы, «Цефалексин», Хемофарм А.Д., Сербия). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор), для прик-теста – 50 мг/мл 0,9% раствора NaCl (5% раствор).

– Цефуроксим 250 мг (таблетки, «Зиннат», «Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 250 мг/мл вазелинового масла (25% раствор).

– Цефподоксим 200 мг (таблетки, «Сефпотек», Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш., Турция). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 200 мг/мл вазелинового масла (20% раствор).

– Цефиксим 400 мг (капсулы, «Супракс», Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды). Концентрация ЛП для аппликационного теста – 400 мг/мл вазелинового масла (40% раствор).

Б. В/к тесты:

– Цефтриаксон 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, ««Цефтриаксон», ОАО «Красфарма», Россия).

– Цефотаксим 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефотаксим», РУП «Белмедпрепараты», Беларусь).

– Цефепим 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефепим», ПАО «Красфарма», Россия)

– Цефтазидим 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефтазидим-Виал», Кировская фармацевтическая фабрика АО, Россия).

– Цефоперазон 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефоперазон», «Красфарма», Россия).

– Цефазолин 1,0 г (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, «Цефазолин», ЗАО «ЛЕККО», Россия).

Концентрация цефалоспоринов – 2 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,2% раствор).

- *Макролиды*

А. Аппликационные тесты:

– Эритромицин 100 мг (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, «Эритромицин», ОАО «Синтез», Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Азитромицин 250 мг (капсулы, «Зитролид», Валента Фармацевтика, Россия). Концентрация ЛП – 250 мг/мл вазелинового масла (25% раствор).

– Кларитромицин 250 мг (таблетки, «Клацид», Эббот С.п.А., Италия). Концентрация ЛП – 250 мг/мл вазелинового масла (25% раствор).

– Джозамицин 1000 мг (таблетки диспергируемые, «Вильпрафен Солютаб», Монтефармако С.п.А., Италия). Концентрация ЛП – 1000 мг/2 мл вазелинового масла (50% раствор).

Б. Прик, в/к тесты:

– Эритромицин 100 мг (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, «Эритромицин», ОАО «Синтез», Россия). Концентрация эритромицина для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор), в/к теста – 0,01 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,001% раствор).

– Кларитромицин 500 мг (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, «Клацид», Эббот Франс, Франция). Концентрация кларитромицина для прик-теста – 20 мг/мл 0,9% раствора NaCl (2% раствор), в/к теста – 0,01 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,001% раствор).

- *Фторхинолоны*

А. Аппликационные тесты:

– Ципрофлоксацин 500 мг (таблетки, «Ципролет», Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Пефлоксацин 400 мг (таблетки, «Абактал», Лек, Словения). Концентрация ЛП – 400 мг/мл вазелинового масла (40% раствор).

– Левофлоксацин 500 мг (капсулы, «Леволет Р», Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Моксифлоксацин 400 мг (таблетки, «Авелокс», Байер Фарма АГ, Германия). Концентрация ЛП – 400 мг/мл вазелинового масла (40% раствор).

Б. Прик, в/к тесты:

– Ципрофлоксацин 2 мг/мл (раствор для внутривенного введения 100 мл, «Ципрофлоксацин», ОАО «Синтез», Россия). Концентрация ЛП для прик-теста – 2 мг/мл (0,2% раствор), в/к теста – 0,002 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,0002% раствор).

– Пефлоксацин 4 мг/мл (раствор для внутривенных инфузий, «Абактал», Лек, Словения). Концентрация ЛП для прик-теста – 4 мг/мл (0,4% раствор), в/к теста – 0,02 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,002% раствор).

– Левофлоксацин 5 мг/мл (раствор для инфузий, «Леволет Р», Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия). Концентрация ЛП для прик-теста – 5 мг/мл (0,5% раствор), в/к теста – 0,025 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,0025% раствор).

– Моксифлоксацин 1,6 мг/мл (раствор для инфузий, «Авелокс», Байер Фарма АГ, Германия). Концентрация ЛП для прик-теста – 1,6 мг/мл (0,16% раствор), для в/к теста – 0,016 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,0016% раствор).

• *Антибактериальные сульфаниламиды*

А. Аппликационные тесты.

– Ко-тримоксазол 480 мг (сульфаметоксазол 400 мг + триметоприм 80 мг) (таблетки, «Бисептол», Польша АО, Польша). Концентрация ЛП – 480 мг/мл вазелинового масла (48% раствор).

– Сульфадиметоксин 500 мг (таблетки, «Сульфадиметоксин», ОАО «Фармстандарт - Лексредства», Россия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

Б. Прик, в/к тесты:

– Ко-тримоксазол 480 мг/5 мл (сульфаметоксазол 400 мг + триметоприм 80 мг в 5 мл) (концентрат для приготовления раствора для инфузий, «Бисептол 480», Польша АО, Польша). Концентрация ЛП для прик-теста – 480 мг/мл (48% раствор), в/к пробы – 0,0096 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,00096% раствор).

• *Тетрациклины*

А. Аппликационные тесты.

– Тетрациклин 100 мг (таблетки, «Тетрациклин», Биосинтез, Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Доксициклин 100 мг (таблетки диспергируемые, «Юнидокс Солютаб» Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

• *Аминогликозиды*

– Гентамицин 40 мг/мл 2 мл (раствор для инъекций, «Гентамицин», ОАО «Дальхимфарм», Россия).

А. Аппликационные тесты

Неразведенный раствор ЛП – 40 мг/мл (4% раствор).

Б. Прик, в/к тесты

Концентрация ЛП для прик-теста – 40 мг/мл (4% раствор), для в/к теста — 0,4 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,04% раствор).

• *Амфениколы*

А. Аппликационные тесты:

– Хлорамфеникол 250 мг (таблетки, «Левомецетин», Синтез ОАО, Россия). Концентрация ЛП – 250 мг/мл вазелинового масла (25% раствор).

• *Триазолы и имидазолы*

А. Аппликационные тесты:

– Флуконазол 150 мг (капсулы, «Флуконазол» ООО «Озон», Россия).  
Концентрация ЛП – 150 мг/мл вазелинового масла (15% раствор).

– Итраконазол 100 мг (капсулы, «Итраконазол» ООО «Озон», Россия).  
Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Метронидазол 250 мг (таблетки, «Трихопол», Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша). Концентрация ЛП – 250 мг/мл вазелинового масла (25% раствор).

– Орнидазол 500 мг (таблетки, «Тиберал», Дэва Холдинг А.Ш., Турция).  
Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Кетоконазол 200 мг (таблетки, «Кетоконазол ДС» Мекофар Кемикал-Фармасьютикал Джойнт Сток Компани, Вьетнам). Концентрация ЛП – 200 мг/мл вазелинового масла (20% раствор).

Б. В/к тесты:

– Метронидазол 5 мг/мл (раствор для инфузий, «Метронидазол», Ахлкон Парентералс (Индия) Лимитед, Индия). Концентрация ЛП – 0,05 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,005% раствор).

• *Антисептические средства*

А. Аппликационные тесты:

– N,N-бис (3-аминопропил)додециламин 5%,  
алкилдиметилбензиламмоний хлорид 25%, алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид 10%, диоктилдиметиламмоний хлорид 5% (раствор «Сепдезин-актив», Открытое Акционерное Общество Научно Производственное Объединение «Новодез»). Концентрация ЛП – разведение 1:10 0,9% раствором NaCl.

• *Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства*

– Йогексол 350 мг йода/мл 50 мл (раствор для инъекций, «Омнипак», ДжиИ Хэлскеа АС, Норвегия).

– Йоверсол 350 мг йода /мл 50 мл (раствор для инъекций, «Оптирей», Гербе, Ирландия).

– Йопромид 370 мг йода /мл 100 мл (раствор для инъекций, «Ультравист», Байер АГ, Германия).

– Йобитридол 250 мг йода/мл 100 мл (раствор для инъекций, «Ксенетикс», Гербе, Франция).

– Йодиксанол 320 мг йода/мл 50 мл (раствор для инъекций, «Визипак», ДжиИ Хэлскеа АС, Норвегия).

– Йопамидол 370 мг йода/мл 50 мл (раствор для инъекций, «Йопамиро», Бракко Имэджинг С.п.А., Италия; «Сканлюкс», Санохемия Фармацевтика АГ, Австрия).

– Натрия амидотризоат 600 мг/мл (раствор для инъекций, «Новатризоат», Шанхай Нью Хуалянь Фармасьютикал Ко.Лтд, Китай).

Концентрация йРКС для аппликационных и прик-тестов – неразведенный раствор, для в/к тестов – разведение 1:10 0,9% раствором NaCl.

- *НПВП*

А. Аппликационные тесты.

– Парацетамол 500 мг (таблетки, «Парацетамол», Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Ацетилсалициловая кислота 500 мг (таблетки, «Аспирин», Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Метамизол натрия 500 мг (таблетки, «Анальгин», ООО Атолл, Россия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Ибупрофен 200 мг (таблетки, «Ибупрофен», Зентива к.с, Чешская Республика). Концентрация ЛП – 200 мг/мл вазелинового масла (20% раствор).

– Кетопрофен 100 мг (таблетки, «Кетонал», Лек д.д, Словения). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Нимесулид 100 мг (таблетки, «Нимесулид-Тева», Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).



– Целекоксиб 100 мг (капсулы, «Целекоксиб», Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Эторикоксиб 90 мг (таблетки, «Аркоксиа», Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). Концентрация ЛП – 90 мг/мл вазелинового масла (9% раствор).

– Кеторолак 10 мг (таблетки «Кетанов», Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индия). Концентрация ЛП – 50 мг/мл вазелинового масла (5% раствор).

– Мелоксикам 15 мг (таблетки, «Мовалис», Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Концентрация ЛП – 45 мг/мл вазелинового масла (4,5% раствор).

– Диклофенак 50 мг (таблетки, «Диклофенак», Хемофарм А.Д., Сербия). Концентрация ЛП – 50 мг/мл вазелинового масла (5% раствор).

#### Б. Прик, в/к тесты

– Кетопрофен 50 мг/мл (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, «Кетонал», Лек д.д, Словения).

– Кеторолак 30 мг/мл (раствор для внутримышечного введения, «Кетанов», Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индия).

– Диклофенак 25 мг/мл 3 мл (раствор для внутримышечного введения, «Диклофенак», Биосинтез, Россия).

– Мелоксикам 15 мг/ 1,5 мл (раствор для внутримышечного введения, «Мовалис», Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

Концентрация ЛП: для прик теста – неразведенный раствор, в/к теста – разведение 1:10 0,9% раствором NaCl

– Метамизол натрия 500 мг/мл (раствор для внутривенной и внутримышечной инфузий, «Анальгин», ООО Атолл, Россия). Концентрация ЛП для прик-теста – 50 мг/мл (5% раствор), для в/к теста – 5 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,5% раствор).

#### • Местные анестетики

– Лидокаина гидрохлорид 20 мг/мл - 2 мл (раствор для инъекций, «Лидокаин», ОАО Дальхимфарм, Россия). Концентрация ЛП для прик и

аппликационных тестов – 20 мг/мл (2% раствор), для в/к теста – 2 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,2% раствор).

– Прокаин 0,5% - 5 мл (раствор для инъекций, «Новокаин», ОАО Биохимик, Россия). Концентрация ЛП для прик и аппликационных тестов – 5 мг/мл (0,5% раствор), для в/к теста – 0,5 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,05% раствор).

– Ропивакаин 2 мг/мл - 10 мл (раствор для инъекций, «Ропивакаин», ФГУП «Фармзащита» ФМБА России). Концентрация ЛП для прик и аппликационных тестов – 2 мг/мл (0,2% раствор), для в/к теста – 0,2 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,02% раствор).

– Артикаин 40 мг/мл - 1,7 мл (раствор для инъекций, «Артикаин», ЗАО «Бинергия», Россия). Концентрация ЛП для прик и аппликационных тестов – 40 мг/мл (4% раствор), для в/к теста – 4 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,4% раствор).

– Мепивакаин 30 мг/мл - 1,8 мл (раствор для инъекций, «Мепивакаин-Бинергия», ЗАО «Бинергия», Россия). Концентрация ЛП для прик и аппликационных тестов – 30 мг/мл (3% раствор), для в/к теста – 3 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,3% раствор).

- *Препараты для внутривенной анестезии*

– Пропофол 10 мг/мл - 10 мл (эмульсия для в/в введения, «Пропофол Каби», Фрезениус Каби, Австрия). Концентрация ЛП для прик-теста – 10 мг/мл (1% раствор), для в/к теста – 1 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,1% раствор).

– Мидазолам 5 мг/мл (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, «Мидазолам», Московский эндокринный завод, Россия). Концентрация ЛП для прик-теста – 5 мг/мл (0,5% раствор), для в/к теста – 0,05 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,005% раствор).

- *Наркотические анальгетики*

– Фентанил 50 мкг/мл 2 мл (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, «Фентанил», Московский эндокринный завод, Россия). Концентрация ЛП для прик-теста – 0,05 мг/мл (0,005% раствор), для в/к теста – 0,005 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,0005% раствор).

– Трамадол 50 мг/мл 2 мл (раствор для инъекций, «Трамадол», Московский эндокринный завод, Россия). Концентрация ЛП для прик-теста – 50 мг/мл (5% раствор), для в/к теста – 5 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,5% раствор).

– Тримеперидин 10 мг/мл (раствор для инъекций. «Промедол», Московский эндокринный завод, Россия). Концентрация ЛП для прик-теста – 1 мг/мл (0,1% раствор), для в/к теста – 0,1 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,01% раствор).

- *Миорелаксанты периферического действия*

– Атракурия безилат 10 мг/мл 5 мл (раствор для внутривенного введения, «Риделат-С», Деко, Россия). Концентрация ЛП для прик теста – 1 мг/мл (0,1% раствор), в/к теста – 0,01 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,001% раствор).

– Рокурония бромид 10 мг/мл – 5 мл (раствор для внутривенного введения, «Рокуроний Каби», Фрезениус Каби, Австрия). Концентрация ЛП для прик-теста – 10 мг/мл (1% раствор), в/к теста – 0,05 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,005% раствор).

– Пипекурония бромид 4 мг/мл 2 мл (раствор для внутривенного введения, «Ардуан», Геден Рихтер, Венгрия). Концентрация ЛП для прик-теста – 4 мг/мл (0,4% раствор), в/к теста – 0,01 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,001% раствор).

– Суксаметония хлорид 20 мг/мл 5 мл (раствор для внутривенного введения, «Листенон», Такеда, Австрия). Концентрация ЛП для прик-теста – 20 мг/мл (2% раствор), в/к теста – 0,2 мг/мл 0,9% раствора NaCl (0,02% раствор).

- *Иммуномодулирующие, противовирусные препараты*

А. Аппликационные тесты.

– Умифеновир 50 мг (таблетки, «Арбидол», ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Инозин пранобекс 500 мг (таблетки, «Изопринозин», Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Римантадин 100 мг (капсулы, «Ремантадин», АО «Олайнфарм», Латвия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Тилорон 125 мг (таблетки, «Тилорон-С3», Северная Звезда НАО, Россия). Концентрация ЛП – 125 мг/мл вазелинового масла (12,5% раствор).

• *Противосудорожные средства, транквилизаторы, антидепрессанты*  
А. Аппликационные тесты.

– Карбамазепин 200 мг (таблетки, «Финлепсин», Тева Оперейшнс Поланд СП. З о.о., Польша). Концентрация ЛП – 200 мг/мл вазелинового масла (20% раствор).

– Фенитоин 100 мг (таблетки, «Дифенин», АО «Усолъе-Сибирский химфармзавод», Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Фенобарбитал 100 мг (таблетки, «Фенобарбитал», ОАО «Дальхимфарм», Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2,5 мг (таблетки «Феназепам», Валента Фармацевтика, Россия). Концентрация ЛП – 10 мг/мл вазелинового масла (1% раствор).

– Ламотриджин 100 мг (таблетки, «Ламотриджин», ООО Озон, Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Тразодон, 150 мг (таблетки, «Триттико», Анжелини Франческо, Италия). Концентрация ЛП – 150 мг/мл вазелинового масла (15% раствор).

– Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 500 мг (таблетки, «Феназепам», Валента Фарм АО, Россия). Концентрация ЛП – 500 мг/мл вазелинового масла (50% раствор).

– Сертралин 100 мг (таблетки, «Золофт», Виатрис ООО, Россия). Концентрация ЛП – 100 мг/мл вазелинового масла (10% раствор).

– Натрия вальпроат 500 мг (таблетки, «Вальпарин», Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия). Концентрация ЛП – 50 мг/мл вазелинового масла (5% раствор) – раздражающее действие.

• *Противоподагрический препарат*

– Аллопуринол 300 мг (таблетки, «Аллопуринол», Органика, Россия).  
Концентрация ЛП – 300 мг/мл вазелинового масла (30% раствор).

• *Диуретическое средство*

– Фуросемид 40 мг (таблетки, «Фуросемид», ПАО «Биосинтез», Россия).  
Концентрация ЛП – 120 мг/мл вазелинового масла (12% раствор).

#### **2.4.2 Провокационный дозируемый тест с лекарственными препаратами**

ПДТ проводился при отрицательном результате кожного тестирования (если проведение кожных тестов было возможно). Как правило, ПДТ проводился с целью исключения ЛГ. При ЛГНТ ПДТ проводился в стационаре, при ЛАЗТ – амбулаторно. ПДТ с предполагаемым причинно-значимым ЛП не проводился после перенесенных тяжелых реакций. Предпочтение отдавалось пероральной форме ЛП.

ПДТ при ЛАНТ (дозу ЛП повышают 1 раз в 60 минут) начальная доза, как правило, 1% от терапевтической дозы, затем 10%, затем 89%.

ПДТ при неаллергической ЛГНТ на НПВП с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (перорально, дозу ЛП повышают 1 раз в 60 минут) начальная доза, как правило, 1/8 от разовой дозы, следующая доза – 3/8, следующая – 1/2, через 6 часов – одномоментно разовая доза.

ПДТ при ЛАЗТ (дозу ЛП повышают 1 раз в 72 часа) начальная доза, как правило, составляла 1/8 от терапевтической дозы, следующая доза – 3/8, следующая – 1/2. Начальная доза может быть ниже в зависимости от рисков развития реакции при проведении ПДТ.

В случае развития реакции проведение ПДТ завершалось. Осуществлялось лечение развившейся реакции, которую подробно описывали и фиксировали на фото (с разрешения пациента).

## 2.5 Статистический анализ

Результаты исследования были обработаны с использованием программного обеспечения R project 4.3.1, IBM SPSS Statistics v.22.0, для визуализации данных использовали библиотеку ggplot2 для R project 4.3.1 и Microsoft Excel 2019.

Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали показатели медиана (Me) и верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) (интерквартильный размах), среднее значение (M), среднее геометрическое значение и стандартное отклонение (Sd).

Был проведен корреляционный анализ числовых данных внутри каждой группы препаратов по методу Пирсона с построением линейных регрессий и расчетом  $R^2$ . Критической величиной уровня статистической значимости корреляции считали  $p < 0,05$ . На основе полученных данных были построены тепловые карты. В ходе анализа тепловых карт обнаружено отсутствие стойких корреляционных связей между числовыми данными.

Независимые группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U-тест), критерия Вилкоксона, параметрического t-критерия Стьюдента. Пороговый уровень значимости P соответствовал критическому уровню значимости 0,05.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и относительного количества (процентов). Для оценки качественных признаков определяли отношение шансов (OR). Для оценки значимости OR рассчитывали границы 95% доверительного интервала (CI).

Для оценки информативности тестов *in vivo* использовались следующие данные, которые рассчитывались по соответствующим формулам:

Чувствительность = (число истинно положительных результатов / общее число больных)  $\times$  100%.

Специфичность = (число истинно отрицательных результатов / число больных без данного заболевания)  $\times$  100%.

Частота ложноотрицательных результатов = (число ложноотрицательных результатов / общее число больных)  $\times$  100%.

Отрицательная предсказательная ценность = (число истинно отрицательных результатов / число всех отрицательных результатов) × 100%.

Положительная предсказательная ценность = (число истинно положительных результатов / (число истинно положительных результатов + число ложноположительных результатов)) × 100%.

Общая точность = ((истинно положительные + истинно отрицательные результаты) / число всех результатов) × 100%.

### III. Результаты

#### 3.1 Анализ демографических и клинических данных пациентов с предполагаемым диагнозом лекарственная гиперчувствительность

В течение 2016-2022 гг. в отделении «Иммунопатологии взрослых» ГНЦ Института Иммунологии ФМБА России было проконсультировано 2213 пациентов, обратившихся с предположительной ЛГ в фармакологическом анамнезе.

На 1 этапе настоящего исследования на основании данных фармакологического анамнеза необходимо было выделить пациентов с предположительной ЛГ. При исключении ЛГ по данным фармакологического анамнеза учитывали следующие критерии: применение в дальнейшем ЛП с тем же действующим веществом под другим торговым названием или перекрестно-реагирующих ЛП, отсутствие клинических проявлений, характерных для аллергических реакций (крапивница, АО, анафилаксия, МПЭ, ФЛЭ, ССД, ТЭН и др.), и четкой связи развития этих реакций с применением ЛП, купирование реакции ЛП, не применяемыми для лечения аллергии. На этом этапе ЛГ была полностью исключена у 1285 пациентов (58,1%).

На следующем этапе, учитывая клинические проявления перенесенных реакций, особенности течения реакций, предоставленные фотографии перенесенных реакций, медицинскую документацию, группа пациентов с предполагаемым диагнозом ЛГ (928 пациентов: 647 женщин и 281 мужчина) была подразделена на подгруппы, в зависимости от предполагаемого механизма перенесенной реакции. Средний возраст на момент первой реакции составлял  $37,84 \pm 18,74$  лет ( $M \pm Sd$ ) (минимальный возраст – 0,5 года, максимальный – 94,0), медиана ( $Me$ ) – 37,0. На основании фармакологического анамнеза можно было предположить: ЛГНТ у 650 (70,0%) человек (женщины – 452, мужчины – 198, соотношение 2,3:1; средний возраст на момент первой реакции –  $39,15 \pm 18,38$  лет (минимальный возраст – 0,5 года, максимальный – 94,0),  $Me$  – 38,0, верхний квартиль ( $Q_1$ ) – 25,0, нижний квартиль ( $Q_3$ ) – 53,0); ЛАЗТ у 293 (31,6%) (женщины – 204, мужчины – 89, соотношение 2,3:1; средний возраст на момент первой



реакции –  $40,03 \pm 19,84$  лет (минимальный возраст – 0,5 года, максимальный – 86,0), Me – 38,0,  $Q_1$  – 25,0,  $Q_3$  – 56,0); иммунокомплексную реакцию – у 6 (0,7%) (женщины – 3, мужчины – 3, соотношение 1:1; средний возраст реакции –  $34,33 \pm 17,99$  лет (минимальный возраст – 11,0, максимальный – 63,0), Me – 36,0,  $Q_1$  – 17,75,  $Q_3$  – 39,50) (рис. 1). Таким образом, отмечено, что ЛГНТ встречается в 2 раза чаще, чем ЛАЗТ, как у мужчин, так и у женщин; Me возраста – одинаковая (38,0 лет). У женщин ЛГ встречается чаще, чем у мужчин (соотношение 2,3:1). Иммунокомплексные реакции относятся к очень редким проявлениям ЛГ (0,7%), которые проявлялись в виде сывороточной болезни у 4 пациентов, феномена Артюса – у 2. У 21 пациента (2,3%) по данным фармакологического анамнеза можно было предположить ЛГ на разные ЛП-триггеры, развивающуюся по различным механизмам.

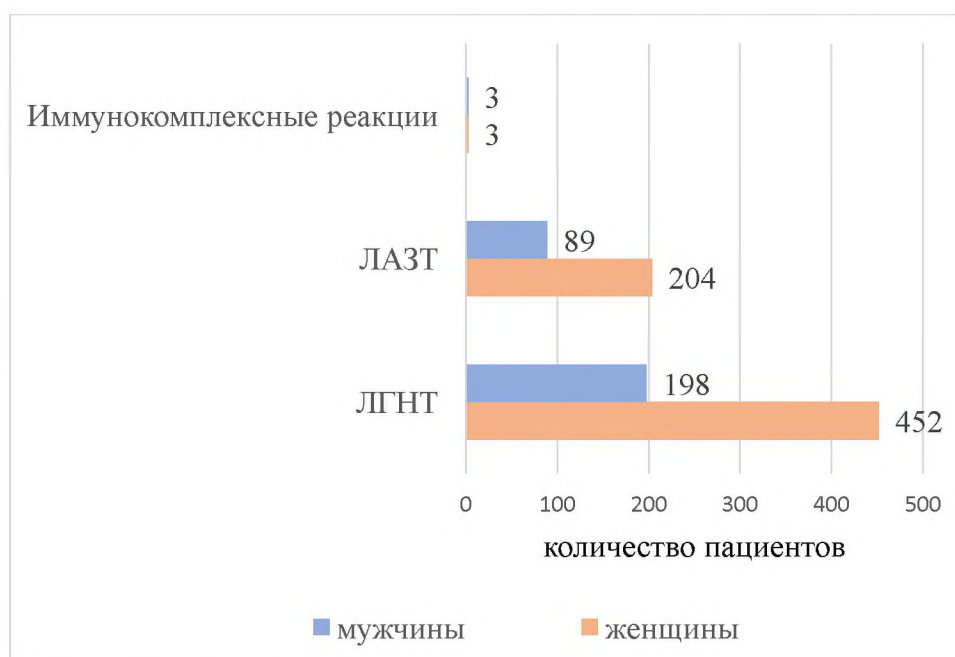


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу в зависимости от механизма реакции (n=928)

В дальнейшем в зависимости от предполагаемого механизма развития проведен анализ групп пациентов (особенности, связанные с полом, возраст дебюта первой реакции, клинические проявления, причинно-значимые ЛП). В группу

пациентов с ЛАЗТ также были включены 53 пациента, проконсультированных в период с 2012 по 2015 гг. (рис. 2).

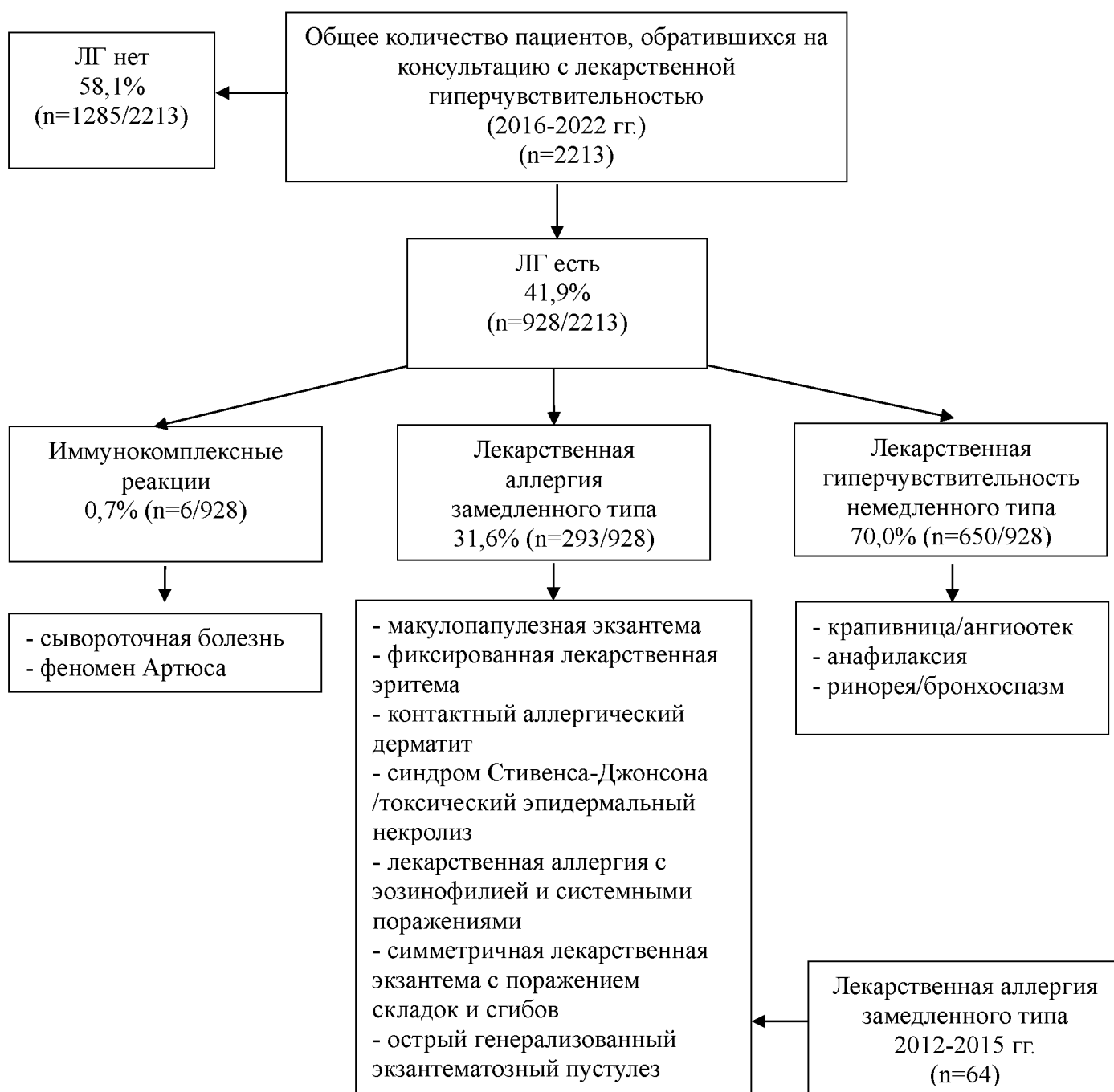


Рисунок 2. Общая схема обследованных пациентов

### 3.2 Анализ клинических проявлений, причинно-значимых лекарственных препаратов при лекарственной гиперчувствительности немедленного типа

ЛГНТ по данным анамнеза можно было предположить у 650 пациентов. В среднем у пациентов отмечались 1,9 реакций ЛГНТ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество реакций – 40 при ЛГНТ на НПВП). В группе пациентов с 18-50 лет первая реакция ЛГНТ в анамнезе отмечалась в 57,3% случаев (18-30 лет – 21,8%, 31-40 лет – 18,5%, 41-50 лет – 17%). У детей, пациентов в возрасте 51-60, более 60 лет – реже, примерно в одинаковом проценте случаев (14,3%, 14,2%, 14,2% соответственно) (рис. 3).

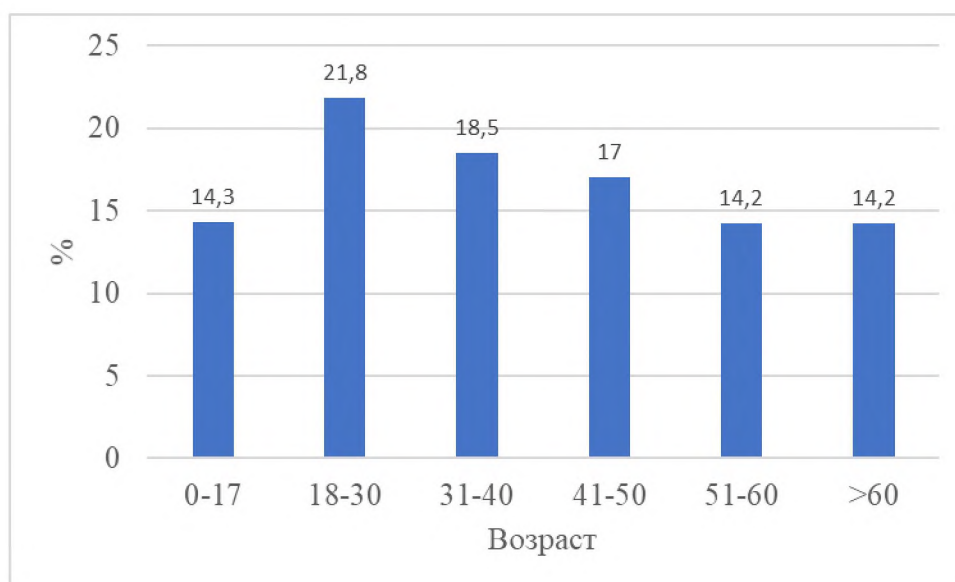


Рисунок 3. Распределение пациентов с предполагаемой ЛГНТ по возрасту (n=650)

Анализируя фармакологический анамнез, определен спектр основных причинно-значимых ЛП, вызывающих ЛГНТ: НПВП – 271 пациент (41,7%), йРКС – 121 (18,6%), бета-лактамы – 120 (18,5%), ЛП для общей анестезии – 60 (9,2%), местные анестетики – 39 (6,0%), фторхинолоны – 22 (3,4%), амфениколы – 14 (2,2%), ЛП для химиотерапии – 14 (2,2%), толперизон – 13 (2,0%), гепарин/низкомолекулярные гепарины – 10 (1,5%), вакцины/сыворотки – 7 (1,1%),

макролиды – 6 (0,9%), сульфаниламиды – 6 (0,9%), витамины группы В – 5 (0,8%), ингибиторы протонной помпы – 4 (0,6%), препараты железа – 3 (0,5%), хлоропирамин – 3 (0,5%), дротаверин – 2 (0,3%), химотрипсин – 2 (0,3%), гиалуронидаза – 2 (0,3%) (таблица 11, рис. 4).

Таблица 11 – ЛП, вызывающие ЛГНТ (согласно данным фармакологического анамнеза) (n=650)

Название ЛП/ группы ЛП	Количество пациентов	%
НПВП	271	41,7
Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства	121	18,6
Бета-лактамы антибиотики	120	18,5
ЛП для общей анестезии	60	9,2
Местные анестетики:	39	6,0
Артикаин	18	
Лидокаин	9	
Новокаин	6	
Ропивакаин	1	
Мепивакаин	1	
Название неизвестно	2	
Фторхинолоны:	22	3,4
Ципрофлоксацин	10	
Левифлоксацин	10	
Моксифлоксацин	2	
Офлоксацин	1	
Амфениколы	14	2,2
Лекарственные препараты для химиотерапии:	14	2,2
Платины	12	
Этопозид	3	
Таксаны	2	
Кальция фолинат	2	
Фторурацил	1	
Толперизон	13	2,0
Гепарин/низкомолекулярные гепарины	10	1,5
Вакцины/сыворотки:	7	1,1
Гамковидвак	2	
Столбнячный анатоксин	2	
Противостолбнячная сыворотка	2	
Эпиваккорона	1	
Макролиды	6	0,9

Таблица 11 (окончание)

Название ЛП/ группы ЛП	Количество пациентов	%
Антибактериальные сульфаниламиды	6	0,9
Витамины группы В	5	0,8
Ингибиторы протонной помпы	4	0,6
Препараты железа	3	0,5
Хлоропирамин	3	0,5
Дротаверин	2	0,3
Химотрипсин	2	0,3
Гиалуронидаза	2	0,3

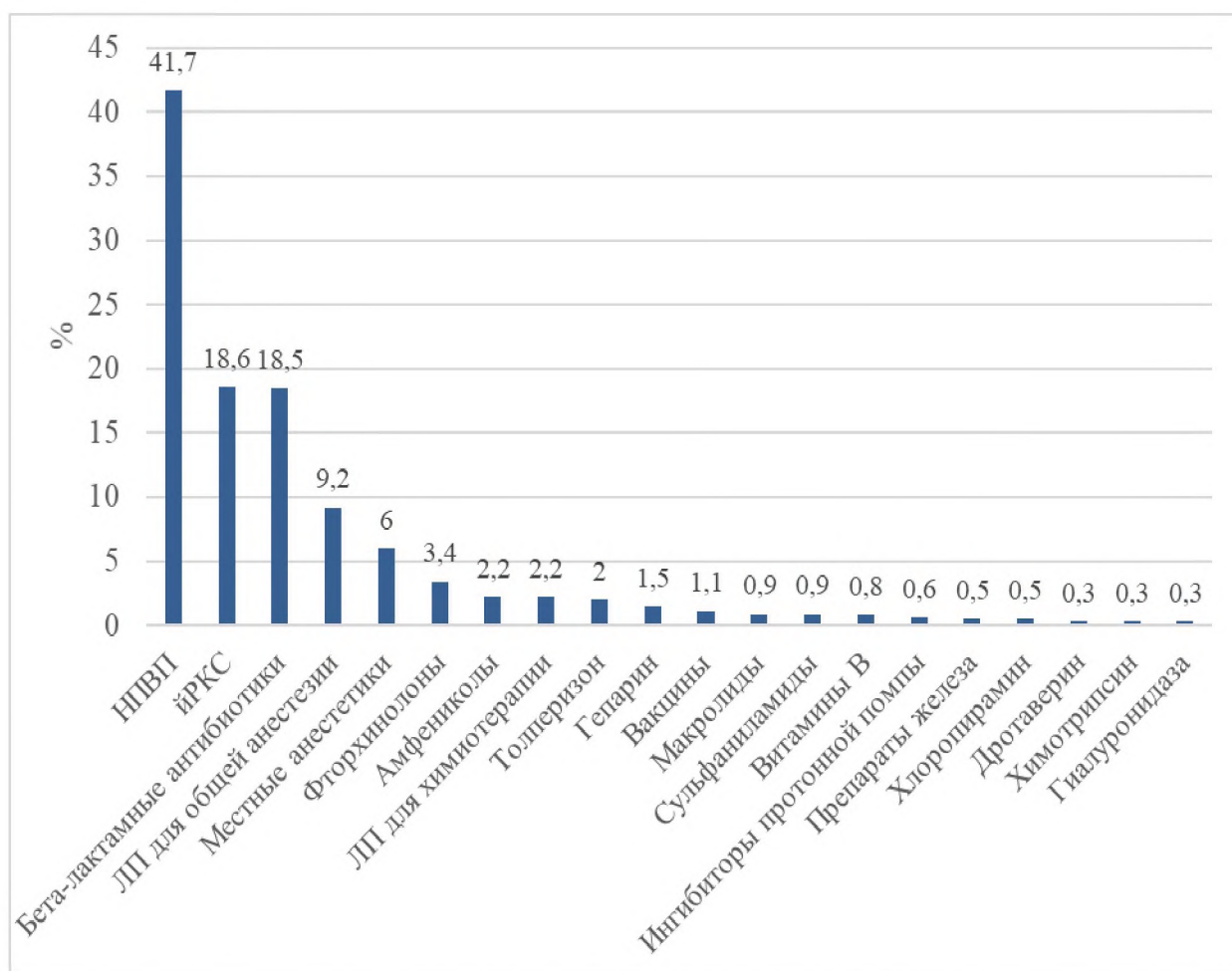


Рисунок 4. ЛП, вызывающие ЛГНТ (согласно данным фармакологического анамнеза) (n=650)

На другие ЛП (натализумаб, ретиналламин, амиодарон, тропикамид, реополиклюкин, плазма и пр.) были единичные случаи.

Тестирование *in vivo* проведено 328 пациентам (50,5%). У 40 пациентов (12,2%) полностью снят диагноз ЛГНТ по результатам ПДТ с причинно-значимыми ЛП.

Подгруппы пациентов с ЛГ к бета-лактамам, НПВП, йРКС, ЛП для общей анестезии будут подробно рассмотрены ниже.

Отдельно необходимо остановиться на группе местных анестетиков, ЛГ к которым нельзя было исключить по данным анамнеза и предоставленной медицинской документации у 39 пациентов. После проведенных кожных тестов и ПДТ с причинно-значимым местным анестетиком диагноз ЛА исключен у 23 пациентов. Альтернативный местный анестетик из одной подгруппы подобран 14 пациентам. 2 пациента от тестирования отказались. При проведении ПДТ ни у одного пациента не было отмечено аллергической реакции. То есть, ЛА на местные анестетики не подтверждена ни у одного пациента, которому было проведено тестирование.

ЛГНТ в 58,5% случаев (n=380) проявлялась крапивницей/АО, в 34,4% (n=224) – анафилаксией, в 12,2% (n=79) – ринореей/бронхоспазмом, в 4,1% (n=27) – нельзя было точно определить тип реакции (реакция ЛГНТ неуточненная) (рис. 5).

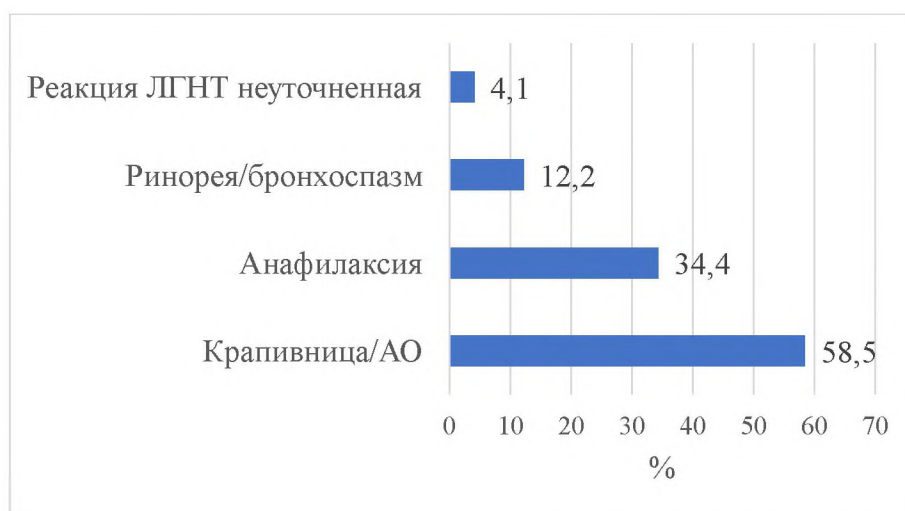


Рисунок 5. Клинические проявления ЛГНТ (n=650)

Таким образом, дебют ЛГНТ в возрасте 18-50 лет отмечен более, чем в 50% случаев. К основной группе ЛП-триггеров в развитии ЛГНТ относятся НПВП. В 2,3 раза реже встречается ЛГНТ к йРКС, в 2,4 – к бета-лактамам антибиотикам. Но, если анализировать ЛАНТ, то бета-лактамы являются основной группой ЛП-триггеров. ЛА на местные анестетики не подтверждена ни в одном случае. Основными клиническими проявлениями ЛГНТ более, чем в 50% случаев, являются крапивница/АО. Наиболее тяжелое проявление ЛГНТ в виде анафилаксии встречается в 2,1 раз реже.

### 3.3 Анализ клинических проявлений, причинно-значимых лекарственных препаратов при лекарственной аллергии замедленного типа

По данным фармакологического анамнеза ЛАЗТ можно было предположить у 357 пациентов (с 2012 по 2015 гг. – 64 пациента, с 2016 по 2022 гг. – 293), из них женщин – 228, мужчин – 119 (соотношение 1,9:1), средний возраст дебюта реакции –  $40,27 \pm 19,73$  лет (минимальный возраст – 0,5, максимальный – 86,0), Me – 39,0,  $Q_1$  – 25,5,  $Q_3$  – 56,0. В группе пациентов с 18-40 лет первая реакция ЛАЗТ в анамнезе отмечается в 54% случаев (18-30 лет – 27,5%, 31-40 лет – 26,5%), несколько реже в возрасте 41-50 лет (16,8%) и старше 60 лет (18,2%). У детей и пациентов в возрасте 51-60 примерно в равном проценте случаев (5,7%, 5,3% соответственно) (рис. 6). В среднем у пациентов отмечалось 1,6 реакций ЛАЗТ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 20 при ФЛЭ).

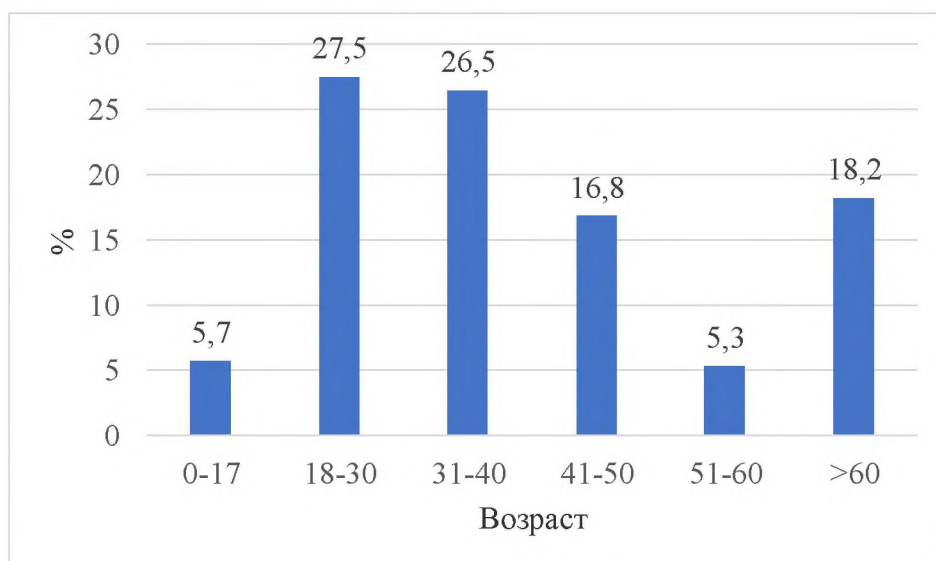


Рисунок 6. Распределение пациентов с предполагаемой ЛАЗТ по возрасту (n=347)

Анализируя фармакологический анамнез, определены следующие группы причинно-значимых ЛП: бета-лактамы – 119 пациентов (34,2%), йРКС – 44 (12,7%), НПВП – 36 (10,3%), противогрибковые препараты – 34 (9,8%), димеркаптосульфат натрия (унитиол) – 27 (7,8%), антибактериальные



сульфаниламидные препараты – 21 (6,1%), противосудорожные препараты – 21 (6,1%), фторхинолоны – 15 (4,3%), антисептики – 12 (3,5%), макролиды – 12 (2,9%), имидазолы – 7 (2,0%), амфениколы – 6 (1,7%), тетрациклины – 6 (1,7%), иммуномодуляторы – 6 (1,7%), ингибиторы протонной помпы – 4 (1,2%), вакцины – 4 (1,2%), местные анестетики – 3 (0,9%), клопидогрель – 3 (0,9%), анастрозол – 3 (0,9%), ХТ – 2 (0,6%), гепарин – 2 (0,6%), низкомолекулярный гепарин – 2 (0,6%), висмута трикалия дицитрат – 2 (0,6%), контраст для магнитной резонансной томографии – 2 (0,6%), парацетамол – 2 (0,6%) (таблица 12, рис. 7). На другие ЛП (сIBUTрамин, аллапинин, амиодарон и пр.) встречались единичные случаи.

Таблица 12 – ЛП, вызывающие ЛАЗТ (согласно данным фармакологического анамнеза) (n=347)

Название ЛП/ группы ЛП	Количество пациентов	%
Бета-лактамы антибиотики:	119	34,2
Аминопенициллины	94	
Пенициллины	4	
Бензилпенициллин	1	
Цефтриаксон	12	
Цефалоспорины	2	
Цефуросим	2	
Цефотаксим	1	
Цефазолин	1	
Цефоперазон	1	
Цефотаксим	1	
Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства:	44	12,7
Йогексол	23	
Йодиксанол	9	
Йопромид	6	
Йоверсол	4	
Йобитридол	1	
Йопамидол	1	
Название йРКС неизвестно	1	

Таблица 12 (продолжение)

Название ЛП/ группы ЛП	Количество пациентов	%
НПВП:	36	10,3
Метамизол	11	
Производные пропионовой кислоты	9	
Оксикамы	5	
Коксибы	4	
Нимесулид	4	
Производные уксусной кислоты	4	
Название НПВП неизвестно	1	
Противогрибковые препараты:	34	9,8
Флуконазол	33	
Кетоконазол	1	
Димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол)	27	7,8
Антибактериальные сульфаниламиды:	21	6,1
Ко-тримаксозол	9	
Сульфадиметоксин	7	
Сульфагуанидин	2	
Название антибактериального сульфаниламида неизвестно	2	
Сульфасалазин	1	
Противосудорожные препараты:	21	6,1
Ламотриджин	9	
Фенобарбитал	7	
Карбамазепин	3	
Фенитоин	1	
Вальпроевая кислота	1	
Фторхинолоны:	15	4,3
Левофлоксацин	7	
Ципрофлоксацин	6	
Офлоксацин	1	
Моксифлоксацин	1	
Макролиды	14	4,0
Джозамицин	5	
Кларитромицин	4	
Азитромицин	3	
Олеандомицин	2	

Таблица 12 (продолжение)

Название ЛП/ группы ЛП	Количество пациентов	%
Антисептики:	12	3,5
Хлоргексидин	4	
Гидроксиметилхинолиндиоксид	2	
Фурациллин	2	
Диметилсульфоксид	2	
N,N-бис(3-аминопропил)додециламин 5%, алкилдиметилбензиламмоний хлорид 25%, алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид 10%, диоктилдиметил-аммоний хлорид 5%	1	
Изопропанол (пропанол-2) - 30%, полигексаметиленбигуанид гидрохлорид - 0,25%	1	
Имидазолы (кроме противогрибковых):	7	2,0
Метронидазол	5	
Орнидазол	1	
Тинидазол	1	
Амфениколы	6	1,7
Тетрациклины	6	1,7
Иммуномодуляторы:	6	1,7
Римантадин	3	
Умифенофеновир	2	
Тилорон	1	
Ингибиторы протонной помпы:	4	1,2
Пантопразол	1	
Омепразол	1	
Рабепразол	1	
Эзомепразол	1	
Вакцины:	4	1,2
Гамковидвак	2	
Эпиваккорона	1	
Соединения алюминия	1	
Местные анестетики:	3	0,9
Прокаин	1	
Лидокаин+прилокаин	1	
Лидокаин	1	
Клопидогрель	3	0,9
Анастрозол	3	0,9
Парацетамол	3	0,9
Линкозамины	2	0,6

Таблица 12 (окончание)

Название ЛП/ группы ЛП	Количество пациентов	%
Антидепрессанты:	2	0,6
Тразодон	1	
Сертралин	1	
ЛП для химиотерапии:	2	0,6
Таксаны + платины	1	
Гемцитабен	1	
Гепарин	2	0,6
Низкомолекулярный гепарин	2	0,6
Контраст для магнитной резонансной томографии	2	0,6
Висмута трикалия дицитрат	2	0,6

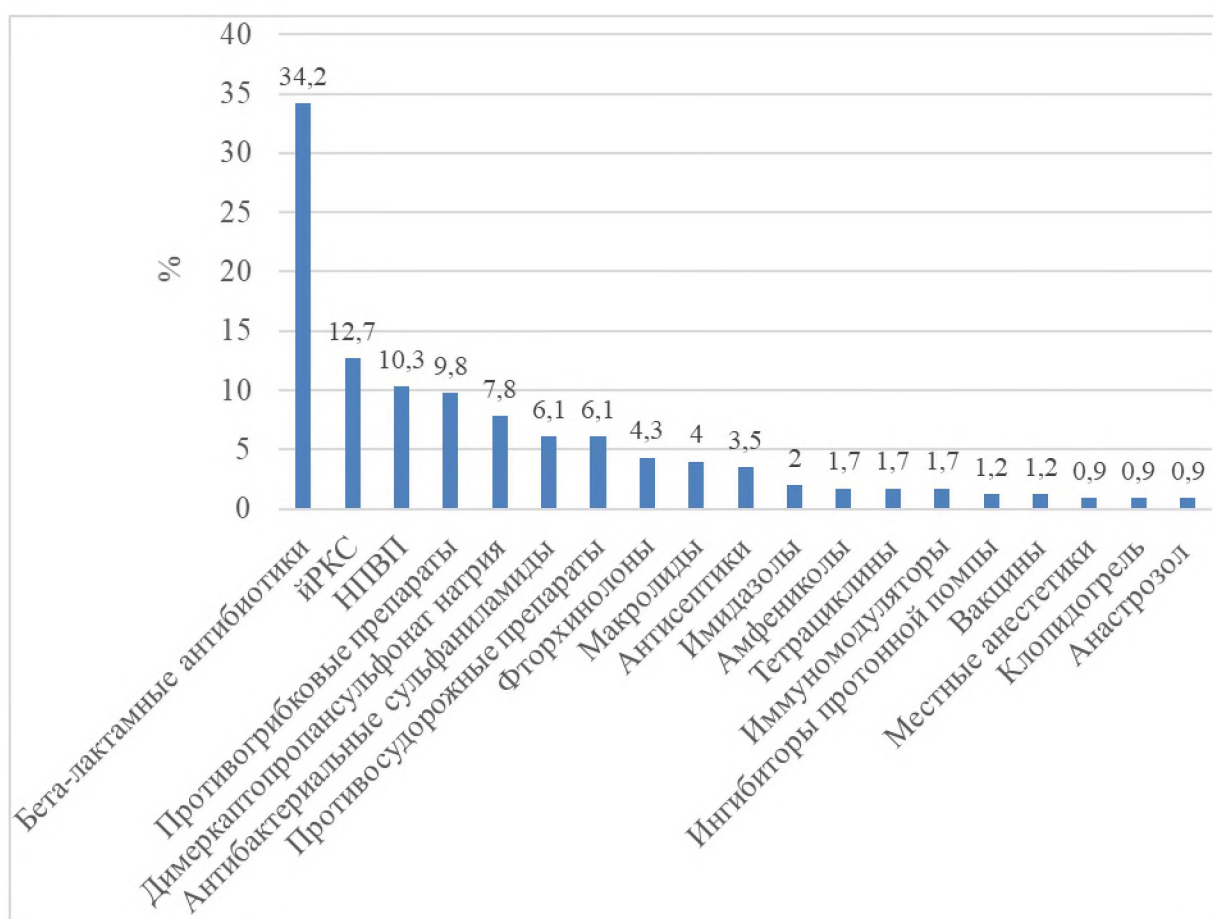


Рисунок 7. ЛП, вызывающие ЛАЗТ (согласно данным фармакологического анамнеза) (n=347)

Тестирование *in vivo* было проведено 225 (64,9%) пациентам. Необходимо обратить внимание, что у всех пациентов с предполагаемой ЛАЗТ на гепарин, висмута трикалия дицитрат, парацетамол, нимесулид, актовегин, изопринозин, ингибиторы протонной помпы диагноз исключен после проведенного тестирования, в том числе ПДТ. Из 10 пациентов с ЛАЗТ на макролиды диагноз снят у 8 пациентов (отрицательные кожные пробы, ПДТ), у 2 – аппликационный кожный тест отрицательный, но ПДТ не проведен из-за тяжелой перенесенной реакции (ССД, ТЭН). Диагноз ЛАЗТ полностью исключен у 53 пациентов (15,3%) после проведения кожных тестов и ПДТ с причинно-значимым ЛП.

Клинически ЛАЗТ наиболее часто проявлялась МПЭ (188 пациентов/54,2%), ФЛЭ (86/24,8%), реже – КАД (25/7,2%), ССД/ТЭН (24/6,9%), МЭЭ (11/3,2%), DRESS (6/1,7%), SDRIFE (4/1,2%), ОГЭП (1/0,3%), экзантема неясная (10/2,9%) (рис. 8).

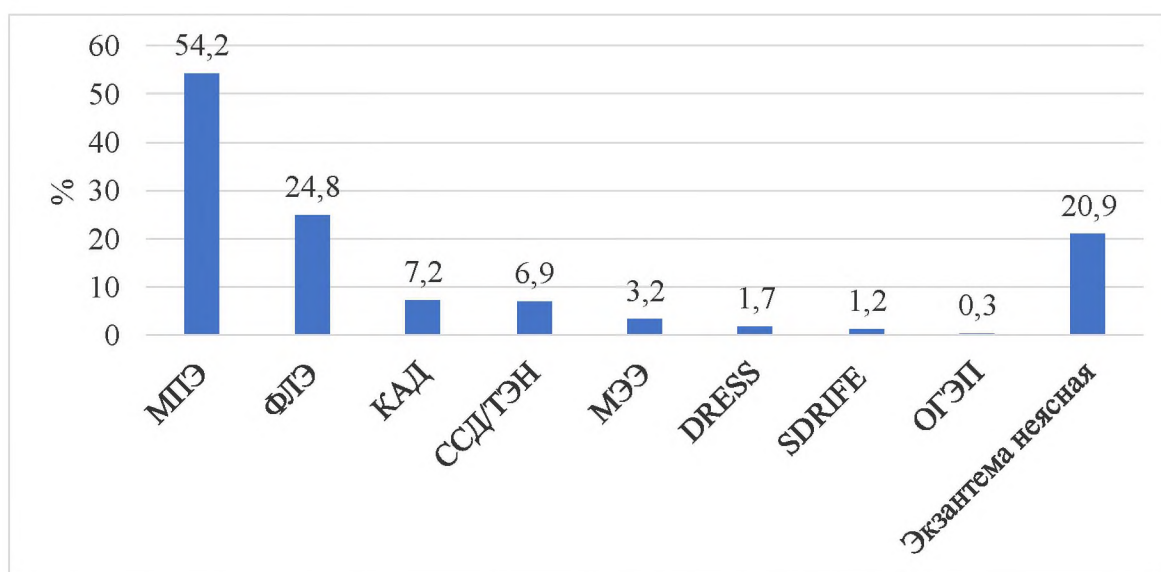


Рисунок 8. Клинические проявления ЛАЗТ (n=347)

- *Макулопапулезная экзантема (МПЭ)*

МПЭ по данным анамнеза можно было предположить у 188 (54,2%) пациентов (женщины – 130, мужчины – 58, соотношение 2,3:1; средний возраст дебюта реакции –  $42,39 \pm 22,55$  лет (минимальный возраст – 0,6 года, максимальный – 86,0); Me – 42,0, Q<sub>1</sub> – 23,0, Q<sub>3</sub> – 63,0). Наиболее часто предполагаемая ЛАЗТ с

проявлениями в виде МПЭ встречались у пациентов в возрасте старше 60 лет (28%) (рис. 9). Возможно, это объясняется тем, что у пациентов этой возрастной группы чаще возникают различные экзантемы, которые не всегда на этапе сбора фармакологического анамнеза возможно отличить от ЛА. В среднем у пациентов отмечалось 1,3 реакций в виде МПЭ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 5).

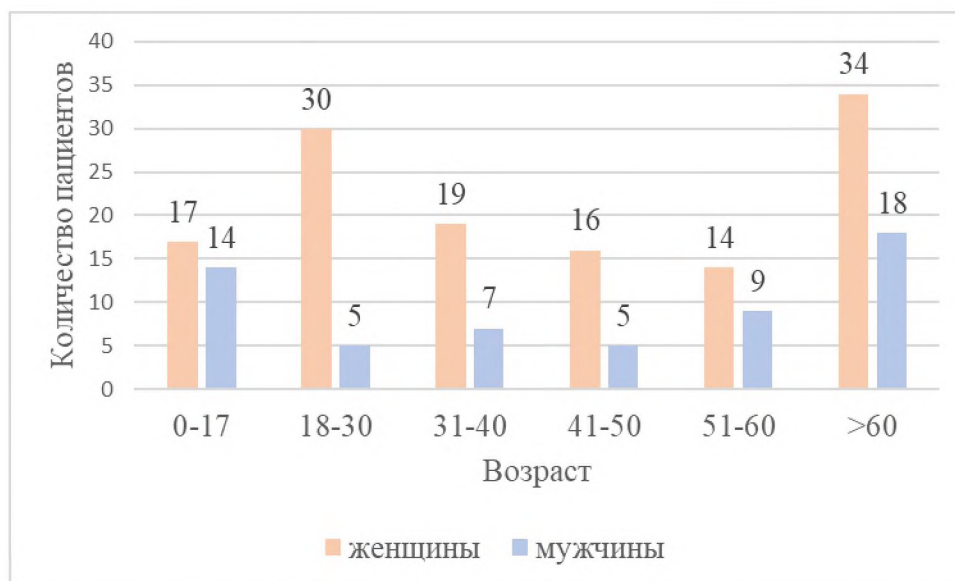


Рисунок 9. Распределение пациентов с МПЭ по полу и возрасту (n=188)

По данным анамнеза можно предположить следующие причинно-значимые ЛП, вызывающие МПЭ: аминопенициллины – 75 пациентов (39,9%) (диагноз ЛА исключен у 24 пациентов), цефалоспорины – 17 (9,0%) (диагноз ЛА исключен у 8), пенициллины – 5 (2,7%), йРКС – 43 (22,9%), макролиды – 14 (7,5%) (диагноз ЛА исключен у 6), фторхинолоны – 9 (4,8%) (диагноз ЛА исключен у 6), группа тетрациклина – 6 (3,2%) (диагноз ЛА исключен у 3), имидазолы – 5 (2,7%) (диагноз ЛА исключен у 3) (рис. 10).

Остальные группы ЛП вызывают МПЭ по данным анамнеза реже. У всех пациентов с предполагаемой МПЭ на ингибиторы протонной помпы диагноз исключен (3 пациента). Бета-лактамы антибиотики, йРКС будут рассмотрены отдельно.

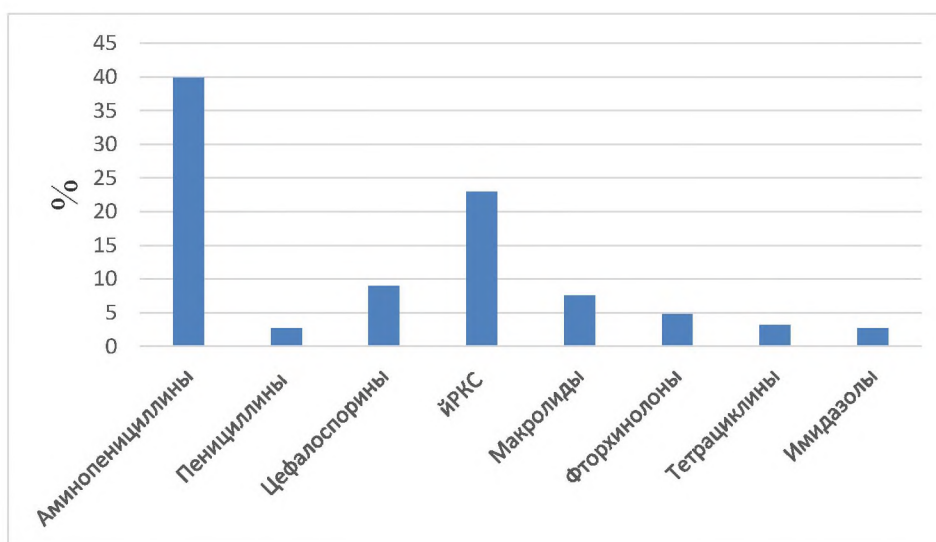


Рисунок 10. ЛП, предположительно вызывающие МПЭ, по данным фармакологического анамнеза (n=188)

При МПЭ положительный результат кожных проб получен у: 33 пациентов с аминопенициллинами, у 7 – с йРКС, у 11 с различными ЛП (производными пропионовой кислоты (кетопрофен и ибупрофен) – у 1 пациента, кетопрофеном – у 1, эторикоксибом – у 1, диоксидином – у 1, метамизолом – у 1, фенобарбиталом – у 1, кетоконазолом – у 1, орнидазолом - 1, хлорамфениколом – у 1, тилороном – у 1, карбамазепином – у 1).

Таким образом, МПЭ чаще всего развивается у пациентов старшей возрастной группы (>60 лет). У женщин МПЭ возникает чаще, но соотношение женщин и мужчин в разных возрастных группах отличается и в среднем составляет 2,3:1. Но в детском возрасте соотношение девочек и мальчиков примерно равное (1:1,2). Чаще всего МПЭ вызывают аминопенициллины (39,9%), реже йРКС (22,9%), остальные группы ЛП значительно реже.

- *Фиксированная лекарственная эритема (ФЛЭ)*

По данным анамнеза можно было предположить ФЛЭ у 86 (24,8%) пациентов (женщины – 54, мужчины – 32, соотношение 1,7:1; средний возраст дебюта реакции –  $38,25 \pm 14,08$  лет (минимальный возраст – 15,0, максимальный – 82,0); Me – 37,0,  $Q_1$  – 29,0,  $Q_3$  – 43,0). У 1 пациентки диагноз ФЛЭ был исключен после проведения

ПДТ с ЛП-триггером. Наиболее часто ФЛЭ развивается в возрасте 18-40 лет (63,5%). Среди детей был только 1 пациент 15 лет, у которого было 4 реакции, однако, выявить причинно-значимый ЛП не удалось (рис. 11). В среднем у пациентов отмечалось 3,49 эпизодов ФЛЭ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 20).

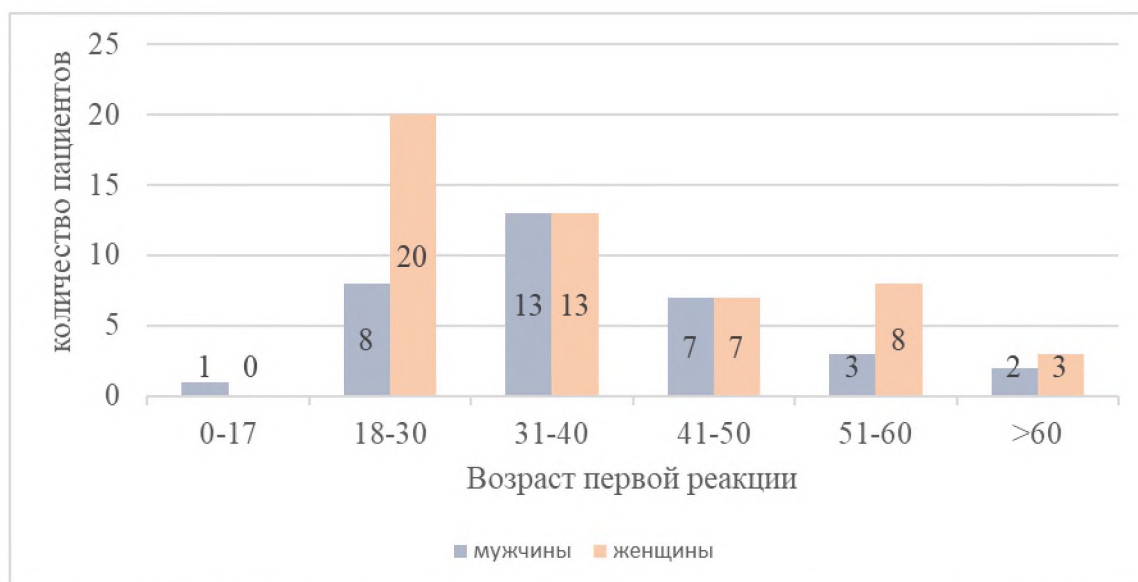


Рисунок 11. Распределение пациентов с ФЛЭ по полу и возрасту (n=85)

ЛП, вызывающие ФЛЭ: димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол) (24 пациента/28,2%), флуконазол (23/27,1%), антибактериальные сульфаниламиды (9/10,5%), метамизол (6/7,1%), фторхинолоны (6/7,1%), название ЛП неизвестно (6/7,1%), цефтриаксон (3/3,5%), фенобарбитал (3/3,5%), римантадин (2/2,4%), цефуроксим (1/1,2%), эторикоксиб (1/1,2%), мелоксикам (1/1,2%), умифеновир (1/1,2%) (рис. 12).

Кожные пробы при ФЛЭ необходимо проводить на поствоспалительном пятне (местный провокационный аппликационный тест). Если поствоспалительного пятна уже нет, то проведение кожного тестирования на интактной коже нецелесообразно, в связи с этим, 46 пациентам кожное тестирование не проведено.



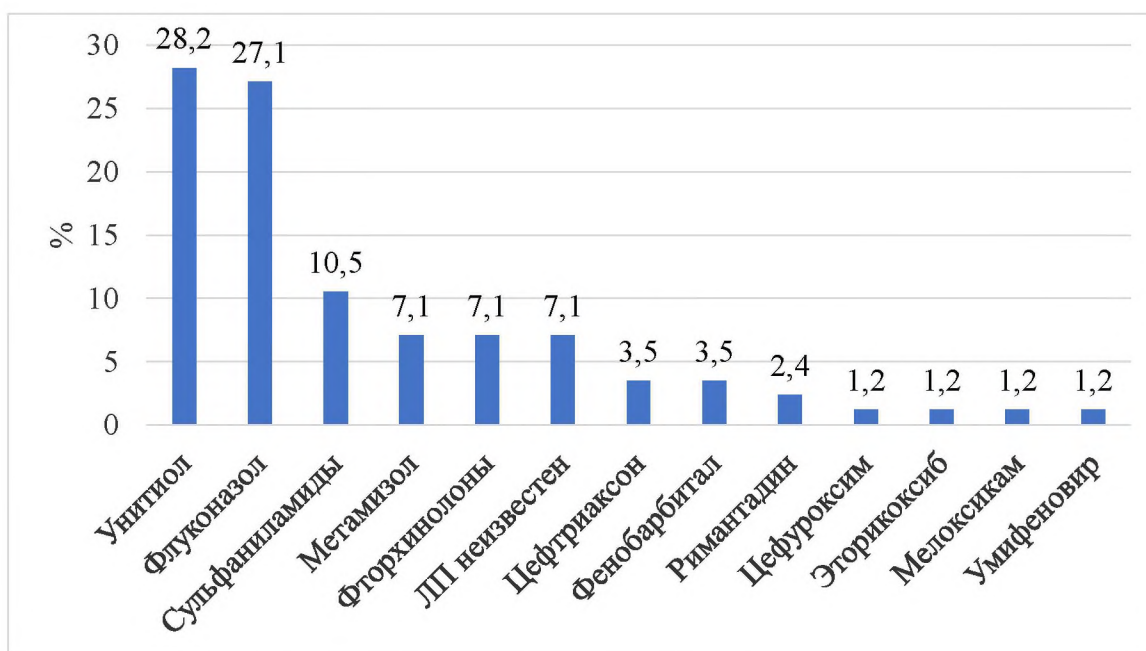


Рисунок 12. ЛП-триггеры, вызывающие ФЛЭ (n=85)

Таким образом, ФЛЭ чаще всего возникает в возрасте 19-40 лет, что, вероятнее всего, обусловлено основными ЛП-триггерами (димеркаптосульфонат натрия, флуконазол), которые наиболее часто принимают пациенты этой возрастной группы. В возрастных группах 31-50 лет соотношение мужчин и женщин равно, что также можно объяснить тем, что димеркаптосульфонат натрия наиболее часто применяют мужчины. Информативность кожного тестирования с флуконазолом будет рассмотрена ниже. Что касается других ЛП, то рассчитать чувствительность метода не представляется возможным из-за недостаточной выборки пациентов.

- *Контактный аллергический дерматит (КАД)*

По данным анамнеза КАД можно было предположить у 25 (7,2%) пациентов (женщины – 20, мужчины – 5, соотношение 4:1; средний возраст дебюта реакции –  $43,09 \pm 14,18$  лет (минимальный возраст – 19,0, максимальный – 72,0), Me – 42,0,  $Q_1$  – 32,0,  $Q_3$  – 51,0). Наиболее часто КАД отмечается у пациентов в возрасте 18-50 лет (рис. 13).

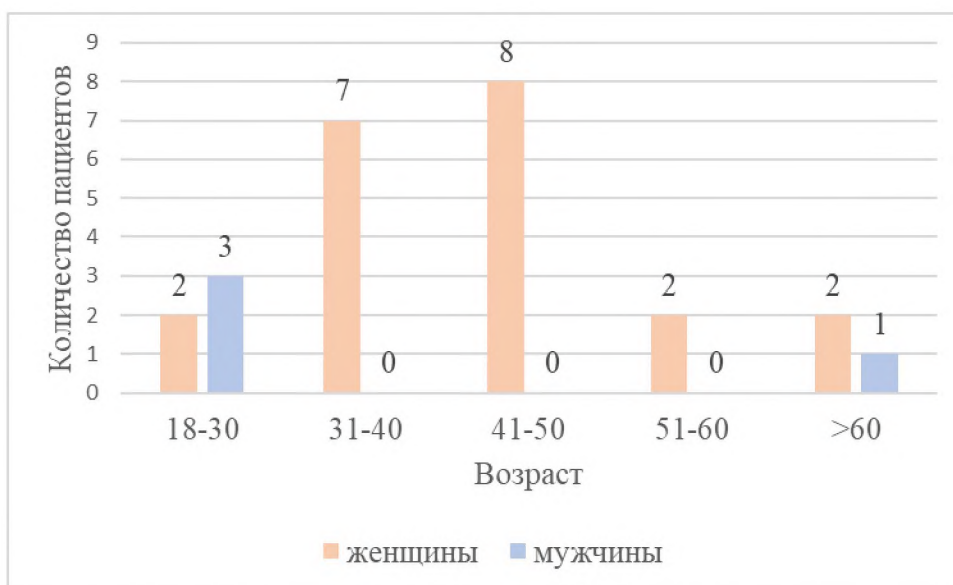


Рисунок 13. Распределение пациентов с КАД по полу и возрасту (n=25)

Диагноз КАД был снят 6 (24%) пациентам по результатам аппликационного кожного тестирования. В среднем у пациентов отмечалось 1,6 эпизодов КАД на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 5).

Предполагаемые ЛП-триггеры, вызвавшие КАД: хлорамфеникол – у 4 пациентов (патч-тест положительный у 1), кетопрофен – у 3 (патч-тест положительный у 1), раствор йода для местного применения – у 3 (патч-тест положительный у 1), лидокаин – у 2, хлоргексидин – у 2, нитрофураны – у 2, ампициллин – у 1 (патч-тест положительный), изопропанол (пропанол-2) - 30%, полигексаметиленбигуанид гидрохлорид - 0,25% – у 1 (патч-тест положительный), N,N-бис (3-аминопропил)додециламин 5%, алкилдиметилбензиламмоний хлорид 25%, алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид 10%, диоктилдиметиламмоний хлорид 5% – у 1 (патч-тест положительный), алюминий – у 1.

Таким образом, КАД развивается на хлорамфеникол, кетопрофен, раствор йода, лидокаин, антисептики, ампициллин. По результатам положительного кожного аппликационного тестирования диагноз КАД подтвержден у 6 (24%) пациентов.

- *Тяжелые буллезные дерматозы (ССД, ТЭН)*

По данным анамнеза, медицинской документации можно было предположить тяжелые буллезные дерматозы у 24 (6,9%) пациентов (женщины – 15, мужчины – 9, соотношение 1,7:1; средний возраст реакции –  $34,35 \pm 17,41$  лет (минимальный – 3,0, максимальный – 70,0), Me – 34,0,  $Q_1$  – 19,0,  $Q_3$  – 44,5): ССД – у 18 пациентов, ССД/ТЭН – у 2, ТЭН – у 4. Наиболее часто ССД, ТЭН развиваются в возрасте до 40 лет (рис. 14).

В среднем у пациентов отмечалось 1,2 реакции на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 3). У пациентов с ТЭН была 1 реакция. У 3 пациентов с ССД было более 1 реакции (2 реакции – у 1 пациента, 3 – у 2). Вероятнее всего, это связано с неправильной диагностикой ССД, так как этот диагноз ошибочно устанавливают при генерализованной буллезной ФЛЭ. Предполагаемые ЛП-триггеры ССД и ТЭН: ламотриджин – 8 пациентов, аминопенициллины – 2, парацетамол + триметоприм – 2, карбамазепин – 1, фенобарбитал – 1, дифенин – 1, аллопуринол – 1, цефиксим – 1, эритромицин – 1, сибутрамин – 1, парацетамол + метамизол – 1, доксициклин + флуконазол – 1, более 4 ЛП – 2, названия ЛП неизвестны – 1 (рис. 15).

Проведенные аппликационные кожные пробы были положительными только у 1 пациентки после перенесенного ССД на ампициллин. В/к пробы и ПДТ не проводились, учитывая тяжесть перенесенных реакций. Обращает на себя внимание, что у 1 пациента была МПЭ на карбамазепин, а через 19 лет – ССД на ламотриджин.

Таким образом, основными ЛП-триггерами тяжелых буллезных дерматозов являются противосудорожные препараты (11 пациентов (45,8%)). Если на момент развития реакции пациент принимает большое количество ЛП, то выявление причинно-значимого затруднительно, так как аппликационные кожные пробы имеют низкую информативность, а проведение в/к и ПДТ противопоказано из-за риска развития тяжелой реакции.

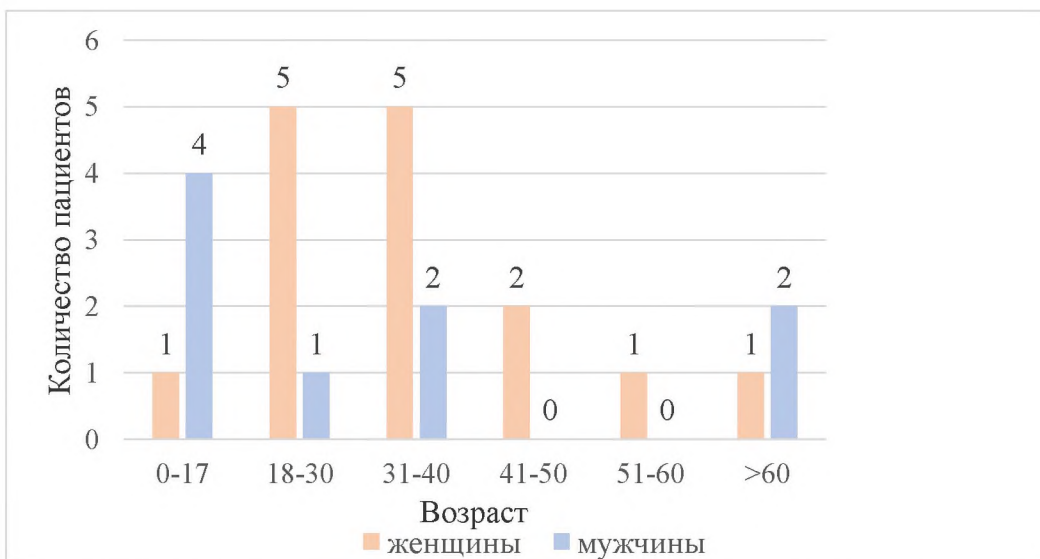


Рисунок 14. Распределение пациентов с тяжелыми буллезными дерматозами по полу и возрасту (n=24)

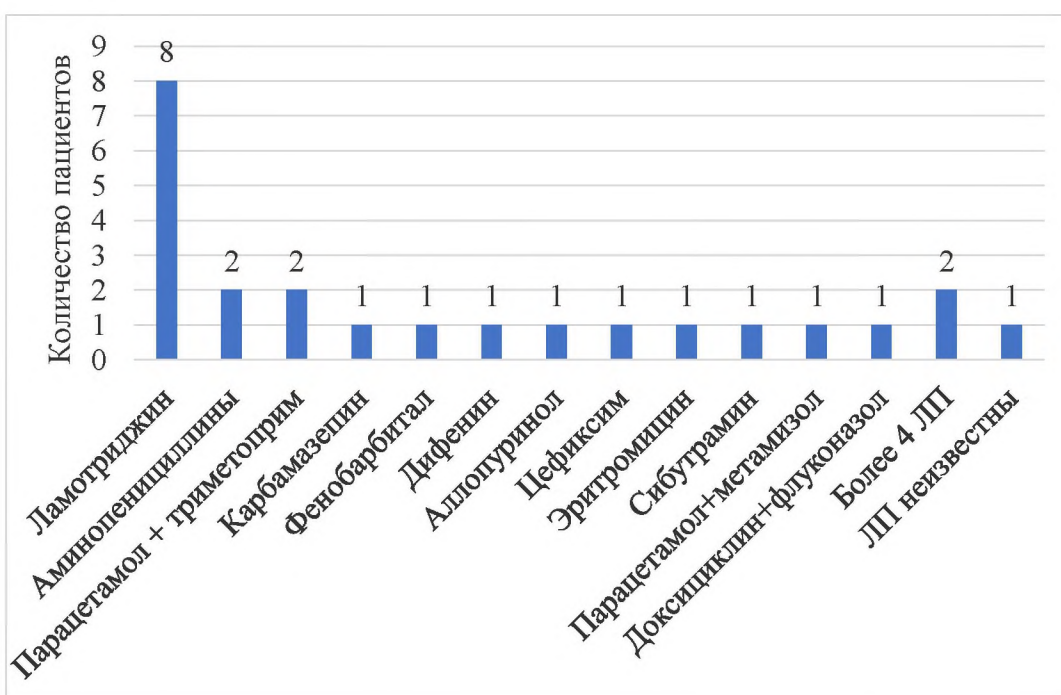


Рисунок 15. ЛП-триггеры, вызывающие тяжелые буллезные дерматозы (n=24)

- *Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ)*

По данным анамнеза, медицинской документации МЭЭ можно было предположить у 11 (3,2%) пациентов. Однако у 1 пациента диагноз был исключен по результатам проведенных кожных тестов и ПДТ. МЭЭ можно было предположить у 7 женщин, 3 мужчин, соотношение 2,3:1; средний возраст –  $36,5 \pm 13,02$  лет (минимальный возраст – 24,0, максимальный – 66,0), Me – 31,5, Q<sub>1</sub> – 26,8, Q<sub>3</sub> – 40,8). В среднем у пациентов отмечалось 2,1 эпизода МЭЭ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 6). У 5 пациентов отмечалось более 1 эпизода МЭЭ. Предполагаемые ЛП-триггеры МЭЭ: антибактериальные сульфаниламиды – 3, димеркаптосульфонат натрия (унитиол) – 3, флуконазол – 1, мелоксикам и кеторолак – 1 (патч-тест положительный с обоими ЛП разных химических подгрупп), хлоргексидин – 1, парацетамол, римантадин, напроксен – 1.

- *Лекарственная реакция с эозинофилией и системными поражениями (DRESS)*

По данным фармакологического анамнеза, клинической картины, медицинской документации DRESS можно было предположить у 6 (1,7%) пациентов (женщин – 5, мужчина – 1, соотношение 5:1, средний возраст реакции –  $39 \pm 19,46$  лет (минимальный возраст – 20,0, максимальный – 64,0), Me – 34,0, Q<sub>1</sub> – 20,8, Q<sub>3</sub> – 55,5). У всех пациентов была 1 реакция. Предполагаемые причинно-значимые ЛП, вызвавшие DRESS: карбамазепин – у 3 пациентов (патч тест положительный у 1 пациента), тразодон – у 2 (патч тест положительный у 2), ламотриджин – у 1 (патч тест положительный), мелоксикам + моксифлоксацин + ванкомицин + флуконазол – у 1. На этапе кожного аппликационного тестирования ЛАЗТ была подтверждена у 4 пациентов после перенесенного DRESS. Обращает на себя внимание, что у 1 пациентки аппликационный тест был положительным с двумя ЛП различной химической структуры (ламотриджин, тразодон).

▪ *Симметричная лекарственная экзантема с поражением складок и сгибов (SDRIFE)*

По данным фармакологического анамнеза, клинической картине, медицинской документации SDRIFE можно было предположить у 4 (1,2%) пациентов (женщины – 2, мужчины – 2, соотношение 1:1; средний возраст реакции –  $45,75 \pm 13,96$  лет (минимальный возраст – 36,0, максимальный – 66,0), Me – 40,5). У всех пациентов была одна реакция. Предполагаемые ЛП-триггеры, вызвавшие SDRIFE: аминопенициллины – 2 пациента, йогексол – 1, ксефокам + карбапенем + ванкомицин – 1. Кожные пробы проведены двум пациентам с амоксициллином и йогексолом – результат отрицательный.

Таким образом, ЛАЗТ наиболее часто возникает в возрасте 19-40 лет (в 63% случаев). Основной причиной развития ЛАЗТ являются бета-лактамы антибиотики (34,2%). ЛАЗТ на йРКС (12,7%), НПВП (10,3%), противогрибковые ЛП (в основном флуконазол) (9,8%) развивается чаще, чем на другие группы. Клинически ЛАЗТ чаще всего проявляется МПЭ (54,2% случаев), в 2 раза реже – ФЛЭ (24,8%). Небуллезная экзантема неясная отмечена в 20,9%. Тяжелые проявления ЛАЗТ встречаются редко (ССД/ТЭН – 6,9%, ММЭ – 3,2%, DRESS – 1,7%, ОГЭП – 0,3%).

### **3.4 Анализ демографических, клинических данных, информативности кожного тестирования *in vivo* у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к определенным группам лекарственных препаратов**

На **3 этапе** исследования сформированы основные подгруппы причинно-значимых ЛП, вызывающих ЛГ и выделены наиболее значимые (бета-лактамы, антибиотики, НПВП, ЛП, применяемые в процессе общей анестезии, йРКС, флуконазол).

На **4 этапе** в выделенных подгруппах причинно-значимых ЛП проведены оценка демографических, клинических данных, провокационное тестирование с ЛП, определен профиль безопасности отдельных ЛП, оценена информативность кожного тестирования для диагностики ЛА и изучены антигенные детерминанты внутри группы бета-лактамов антибиотиков.

#### ***3.4.1 Бета-лактамы антибиотики***

ЛА на бета-лактамы антибиотики по данным анамнеза можно было предположить у 239 пациентов (ЛАНТ (n=120), ЛАЗТ (n=119)).

##### **▪ *ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики***

ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики по данным анамнеза предположена у 120 пациентов. В результате проведенного тестирования ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики исключена у 17 пациентов. Таким образом, ЛАНТ не исключена у 103 пациентов (женщины – 71, мужчины – 32, соотношение 2,2:1; средний возраст дебюта реакции –  $38,64 \pm 19,08$  лет (минимальный возраст – 4 года, максимальный – 84), Me – 41,0 год,  $Q_1$  – 23,5,  $Q_3$  – 54,0). Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 23 (23%) пациентов, исключена – у 77 (77%), тестирование не проведено 3 пациентам.

Клинические проявления ЛАНТ распределены следующим образом: анафилаксия у 66 пациентов (64,1%) (женщины – 49, мужчины – 17), из них АШ – у 53 пациентов (женщины – 41, мужчины – 12), крапивница/АО – у 38 (36,9%) (женщины – 26, мужчины – 12), немедленная аллергическая реакция неуточненная – у 5 (4,9%) (3 женщины, 2 мужчины), местная реакция – у 1 (мужчина) (1%),

бронхоспазм – у 1 (1%) (женщина) (рис. 16). Пациенты с ЛАНТ на бета-лактамы в виде анафилаксии были старше (Me – 42,3), чем с крапивницей/АО (Me – 33,5) ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона) (рис. 17).

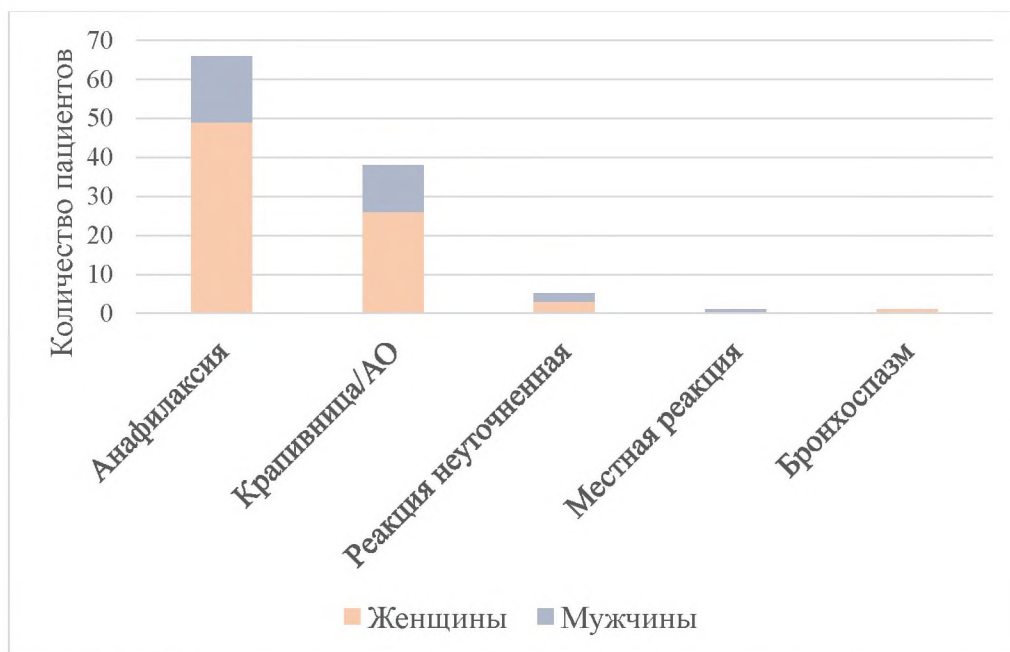


Рисунок 16. Клинические проявления ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики (n=103)

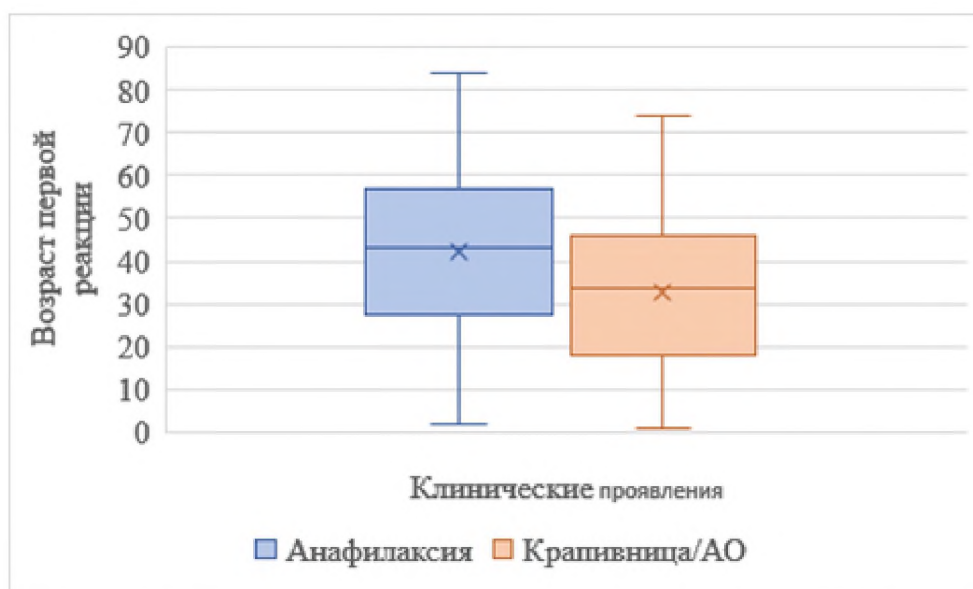


Рисунок 17. Возраст дебюта реакции: анафилаксия (n=66) и крапивница/АО (n=38) при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона)



Анализируя спектр причинно-значимых препаратов, отмечено, что ЛАНТ на цефалоспорины – у 76 пациентов (73,8%) (женщины – 55, мужчины – 21), амоксициллин – у 21 (20,4%) (женщины – 14, мужчины – 7), пенициллин – у 12 (11,7%) (женщины – 9, мужчины – 3), карбапенемы – у 1 (1%) (женщина). Из цефалоспоринов большинство реакций развивалось на цефтриаксон (n=41 (39,8%)). Реже отмечались реакции на цефазолин (n=20), цефотаксим (n=7), цефоперазон (n=4), цефуроксим (n=2), цефепим (n=1), цефиксим (n=1). Если рассматривать боковые цепи цефалоспоринов, то ЛАНТ развивалась на цефтриаксон и цефалоспорины с идентичными ему боковыми цепями (цефотаксим, цефепим) у 49 пациентов (47,8%) (рис. 18). На момент развития ЛАНТ бета-лактамы применяли также ЛП для общей анестезии 8 пациентов, метамизол – 2.

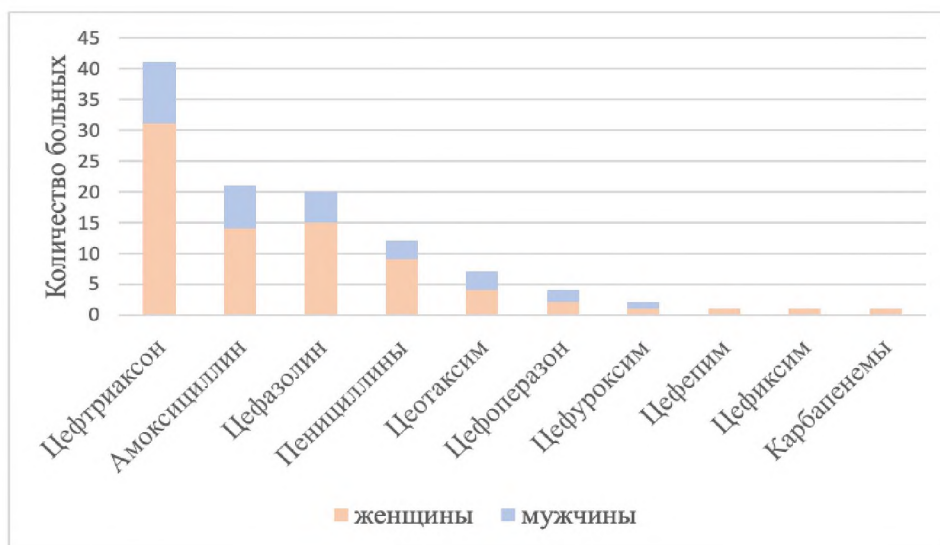


Рисунок 18. Бета-лактамы, вызывающие ЛАНТ (n=103)

В среднем у пациентов отмечалось 1,3 реакция ЛАНТ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество – 3 реакции). Повторные реакции ЛАНТ на бета-лактамы отмечены у 21 пациента (20,4%), то есть у 5 части пациентов можно было профилактировать развитие повторной реакции. У пациентов с повторными реакциями АШ был у 11 пациентов, крапивница/АО – у 7, первая реакция в виде крапивницы/АО, а вторая

– в виде АШ – у 3. Следует отметить, что все пациенты с повторными реакциями отмечали, что повторная реакция была тяжелее. У 19 пациентов отмечалось 2 реакции, из них у 13 на один и тот же ЛП, у 4 – на цефалоспорины и пенициллины, у 1 – на цефалоспорины и карбапенемы, у 1 – на аминопенициллины и пенициллины. У 2 пациентов отмечалось 3 реакции: у 1 пациента – на амоксициллин, у 1 – на цефиксим, цефотаксим, амоксициллин. То есть по данным анамнеза можно предположить ЛА на бета-лактамно кольцо у 7 пациентов. Однако после проведенного тестирования у 3 пациентов исключена ЛА на бета-лактамно кольцо, 4 – тестирование не проведено, то есть ЛА на бета-лактамно кольцо не подтверждена ни у одного пациента.

У 60,3% ЛАНТ произошла после 1-го применения ЛП при очередном курсе лечения; у 27,0% – на 5-7 день первого курса лечения; у 12,7% – на первое в жизни введение/применение ЛП (со слов пациентов). Вопрос развития реакции на первое введение ЛП достаточно спорный, потому что пациент мог забыть или не знать о применении данного ЛП ранее.

У 10 пациентов помимо ЛАНТ на бета-лактамно антибиотики отмечена ЛГНТ к НПВП, у 4 – к фторхинолонам, у 1 – ФЛЭ на антибактериальные сульфаниламиды, у 1 – крапивница/АО на нимесулид, у 1 – ЛГНТ к натрию амидотризоату.

При пероральном применении амоксициллина ЛАНТ развивалась в среднем через 45,6 минут (максимальное время – 120 минут, минимальное – 5). При в/м введении бета-лактамно антибиотиков – в среднем через 8 минут (максимальное значение – 60 минут, минимальное – 1), при в/в введении – через 1-3 минуты. Развитие ЛАНТ при пероральном применении бета-лактамно антибиотиков происходит медленнее, чем при парентеральном применении ( $p=0,01$ , U-тест).

У 4 пациентов выявлены положительные IgE: у 2 – к аминогруппе после АШ на амоксициллин (у 4 – отрицательные), у 2 – к пенициллину V после крапивницы и АШ на цефазолин. Но 1 пациенту со специфическими IgE к пенициллину V в результате проведенного ПДТ исключена ЛА на бета-лактамно кольцо, то есть результат теста *in vitro* был ложноположительным. У остальных

пациентов с ЛАНТ на цефалоспорины ( $n=31$ ) ни у одного пациента не выявлены специфические IgE к бета-лактамному кольцу.

Кожные тесты и ПДТ с бета-лактамными антибиотиками проведены 38 пациентам (женщины – 23, мужчины – 15, соотношение женщин и мужчин 1,5:1; средний возраст дебюта реакции –  $35,30 \pm 19,44$  лет (минимальный – 1 год, максимальный – 64), Me – 37,0,  $Q_1$  – 21,0,  $Q_3$  – 56,0). Статистически значимой разницы в возрасте первой реакции между женщинами (Me – 40,0) и мужчинами (Me – 30,5) не получено ( $p > 0,05$ , U-тест) (рис. 19).

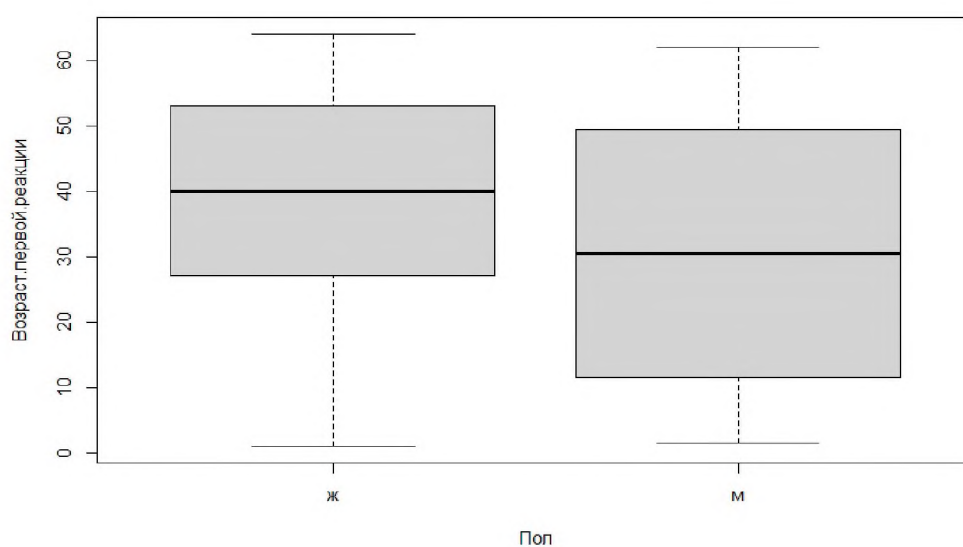


Рисунок 19. Возраст дебюта реакции при ЛАНТ на бета-лактамные антибиотики у женщин ( $n=23$ ) и мужчин ( $n=15$ ) ( $p > 0,05$ , U-тест)

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам отмечена в 21,1% случаев (8 пациентов), крапивница – в 10,5% (4 пациента), бронхиальная астма – в 7,9% (3 пациента), пищевая аллергия – в 5,3% (2 пациента). Среднее количество реакций – 1,26.

Клинические проявления ЛАНТ: анафилаксия – у 24 пациентов, из них АШ – у 18, крапивница/АО – у 12, немедленная аллергическая реакция (крапивница/анафилаксия?) – у 1. Причинно-значимые ЛП – цефалоспорины – у 33 (86,9%) пациентов (цефтриаксон – у 18 (54,6%) пациентов, цефазолин – у 8 (24,2%), цефотаксим – у 4 (12,1%), цефоперазон – у 1 (3,0%), цефуроксим – у 1 (3,0%),

цефепим – у 1 (3,0%), амоксициллин – у 7 (18,4%), пенициллин – у 1 (2,6%) (таблица 13).

Кожное тестирование с причинно-значимым ЛП проведено 19 пациентам. Положительный результат получен у 12 пациентов (тест – у 8 пациентов, в/к – у 4) (цефтриаксон – у 7, амоксициллин – у 2, цефазолин – у 1, цефепим – у 1, цефотаксим – у 1). Из них положительный результат кожного тестирования с цефалоспоридами с различными боковыми цепями и отрицательными с амоксициллином (также ПДТ с амоксициллином – отрицательный) – у 2 (№11, 14), то есть подтверждена ЛА на дигидротиазиновое кольцо; с цефалоспоридами с идентичными боковыми цепями и отрицательными с цефалоспоридами с альтернативными боковыми цепями (также ПДТ с цефалоспоридами с альтернативными боковыми цепями отрицательный) – у 2 (№33, 37), то есть подтверждена ЛА на боковую цепь цефалоспоринов; с аминопенициллинами (амоксициллин, ампициллин) – у 2 (№10, 38) (причем у №38 получен положительный результат прик-теста и с цефалоспорином с боковой аминогруппой (цефалексин), то есть подтверждена ЛА на бета-лактамы с боковой аминогруппой). У 2 пациентов (№17, 28), несмотря на отрицательные результаты кожного тестирования, ПДТ с причинно-значимым ЛП был положительным (таблица 14).

Таким образом, в результате проведенного тестирования ЛАНТ подтверждена у 14 пациентов (у 12 – положительные кожные пробы, у 2 – положительный ПДТ). Учитывая полученные данные, чувствительность кожного тестирования (прик и в/к) для диагностики ЛАНТ на бета-лактамы составила 63,2%, специфичность – 100%, частота ложноотрицательных результатов – 36,8%, отрицательная предсказательная ценность – 70,8%, положительная предсказательная ценность – 100%, общая точность – 80,6%. При этом чувствительность только прик-теста составила – 42,1%, частота ложноотрицательных результатов – 57,9%, отрицательная предсказательная ценность – 60,7%, общая точность – 69,4%.

Таблица 13 – Характеристика пациентов с тестами (прик, в/к, ПДТ) с бета-лактамами антибиотиками (n=38)

№	Поло	Возраст реакции	ЛА НТ	ЛП триггер	n реакции	Прик-тесты							В/к тесты							ПДТ						
						Ам/к	Цг	Цк	Цм	Цгаз	Цп	Цз	Ам/к	Цг	Цк	Цм	Цгаз	Цп	Цз	Ам	Цс/ Цф	Цг				
1	ж	21	кр	Цз	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	
2	м	23	кр	Ам	1	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
3	м	4	?	Цг	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
4	ж	45	аш	Цг	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
5	ж	58 60	ао аш	Цг Цг	2	-	+	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
6	ж	34	аш	Цг	1	-	+	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
7	ж	61	аш	Цг	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
8	м	18	ао	Цг	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	нп
9	ж	53	аш	Цг	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
10	м	18	ан	Ам	2	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
11	ж	56	аш	Цг	1	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
12	ж	64	аш	Цз	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
13	м	37	аш	Цп	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
14	ж	51	аш	Цм	1	-	+	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
15	ж	34	кр/ ао	Цз	1	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
16	ж	11	ао кр	Цз Ам	2	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
17	ж	27	ан	Цг	1	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
18	ж	45	аш	Цг	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
19	ж	26	аш	Цг	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
20	м	34	аш	Цк	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп

Таблица 13 (продолжение)

№	п о л	Воз- раст реак- ции	ЛА НТ	ЛП - три- ге- р	п ре- ак- ци- й	Прик-тесты							В/к тесты							ПДТ											
						Ам/к	Цт	Цк	Цм	Цтаз	Цп	Цз	Ам/к	Цт	Цк	Цм	Цтаз	Цп	Цз	Ам	Цс/ Цр	Цт									
21	ж	38	кр	Цз	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	-	нп	-	нп			
22	м	5	кр	Цк	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп		
23	м	5	ан	Цз	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп		
24	м	57 63	аш	Цз	2	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
25	м	59	аш	Цк	1	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
26	ж	35	кр	Ам	1	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
27	м	44 45	кр	Ам Цт	2	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
28	м	41	ан	Цт	1	-	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
29	ж	2,1	ан	Цз	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
30	м	1,5 2	кр	Пн Ам	2	нп	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
31	м	27	ао	Цр	1	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
32	м	62 62	кр/ ао	Цт	2	-	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
33	ж	48	ан	Цт	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	ж	37 47	кр	Цт	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 13 (окончание)

№	п о л	Воз- раст реак ции	ЛА НТ	ЛП - три гте р	п ре- ак- ци й	Прик-тесты								В/к тесты						ПДТ																
						Ам/к	Цт	Цк	Цм	Цгаз	Цп	Цз	Ам/к	Цт	Цк	Цм	Цгаз	Цп	Цз	Ам	Цс/ Цф	Цт	Цт													
35	ж	42	аш	Цт	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
36	ж	15	аш	Цт	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
37	ж	58	аш	Цк	1	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	нп	нп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
38	м	55																																		
		56	аш	Ам	3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
56																																				

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен.

Сокращения: п – количество реакций, Ам/к – амоксициллин/клавулановая кислота, ан – анафилактиксия, ао – ангиоотек, аш – анафилактический шок, кр - крапивница, ЛАНТ – клинические проявления лекарственной аллергии немедленного типа, Цз – цефтриаксон, Цк – цефотаксим, Цм – цефепим, Цп – цефоперазон, Цр – цефуроксим, Цс – цефиксим, Цт – цефтриаксон.

Таблица 14 – Характеристика пациентов с тестами с причинно-значимым бета-лактамым антибиотиком (n=21)

№	ЛАНТ	ЛП - триггер	Какой день приема ЛП	Путь введения ЛП	Какое время после приема ЛП (мин.)	Возраст реакции	Время между реакцией и тестами (мес.)	Тесты с ЛП-триггером	
								Кожные	ПДТ
5	Ао		?			58	-		
	АШ	Цт	1-е введение очередного курса	в/м	1	60	84	+	нп
6	АШ	Цт	5-й день 1 курса	в/м	3	34	36	+	нп
8	Ао	Цт	1-е введение	в/в	?	18	1,5	+	нп
10	Ан	Ам	1-й прием очередного курса	per os	30	18	12	+	нп
11	АШ	Цт	1-е введение очередного курса	п/к проба	3	56	6	+	нп
12	АШ	Цз	1-е введение	в/в	?	64	2	+	нп
13	АШ	Цп	1-е введение	в/в	?	37	60	-	нп
14	АШ	Цм	1-е введение очередного курса	в/в	3	51	1	+	нп
15	Кр/Ао	Цз	1-е введение	в/м	1	34	12	-	нп
16	Ао	Цз	1-е введение	в/м	15	1	144	-	нп
	Кр	Ам	1-й прием очередного курса	per os	60	11	24	-	нп
17	Ан	Цт	7-й день 1 курса	в/м	3	27	156	-	+
24	АШ	Цз	1-е введение очередного курса	в/в	3	57	-	-	нп
						63	12	-	нп
25	АШ	Цк	1-е введение очередного курса	в/м	1	59	24	-	нп
27	Кр	Ам	1-е введение очередного курса	per os	15	44	24	-	нп
28	АШ	Цт	1-е введение	в/в	1	45	25	-	нп
						41	12	-	+
33	Ан	Цт	1-е введение очередного курса	в/м	5	48	12	+	нп



Таблица 14 (окончание)

№	ЛАНТ	ЛП - триггер	Какой день приема ЛП?	Путь введения ЛП?	Какое время после приема ЛП (мин.)?	Возраст реакции	Время между реакцией и тестами (мес.)		Тесты с ЛП-триггером	
									Кожные	ПДТ
34	Кр	Цг	5-й день 1 курса	в/м	?	37	-	+		нп
			1-е введение очередного курса				24			
35	АШ	Цг	1-е введение очередного курса	в/м	3	42	13	+		нп
36	АШ	Цг	1-е введение очередного курса	в/м	?	15	24	-		нп
37	АШ	Цк	1-е введение очередного курса	в/в	1	58	72	+		нп
38	АШ	Ам	1-й прием очередного курса	per os	10	56	-	+		нп
					10	56	-			
					10	56	1			

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен, «?» – затруднились ответить.

Сокращения: per os – перорально, Ам – амоксициллин, ан – анафилаксия, ао – ангиоотек, аш – анафилактический шок, кр – крапивница, ЛАНТ – клинические проявления лекарственной аллергии немедленного типа, Цз – цефазолин, Цк – цефотаксим, Цм – цефепим, Цп – цефоперазон, Цт – цефтриаксон.

То есть, при комбинации прик- и в/к тестов чувствительность тестирования повышается на 21,1%, частота ложноотрицательных результатов снижается на 21,1%, отрицательная предсказательная ценность повышается на 10,1%, общая точность повышается на 11,2%.

Результаты тестирования с причинно-значимым ЛП, учитывая время между реакцией и обследованием, клинические проявления, представлены в таблице 14. При получении ложноотрицательных результатов кожных тестов среднее время между реакцией и тестированием составило 36 месяцев (максимальное время – 156 месяцев, минимальное – 12), при положительных результатах кожных тестов – 21 месяц (максимальное время – 84, минимальное – 1). Но данные различия статистически недостоверны (U-тест,  $p > 0,05$ ).

Пациентам с ЛАНТ на цефалоспорины в анамнезе ( $n=30$ ) были проведены ПДТ с амоксициллином и получен отрицательный результат, то есть исключена ЛАНТ на бета-лактаминое кольцо (пациентке с положительным IgE к пенициллину V ПДТ не проведен). Всем пациентам с ЛАНТ на амоксициллин ( $n=7$ ) был проведен ПДТ с цефалоспорином и получен отрицательный результат, то есть исключена ЛАНТ на бета-лактаминое кольцо. Следовательно, ни у одного из пациентов ЛАНТ на бета-лактаминое кольцо не подтверждена. Из 33 пациентов с ЛАНТ на цефалоспорины (только на цефалоспорины – у 31 пациента, цефалоспорины + амоксициллин – у 2) в результате ПДТ подобран цефалоспорин с альтернативной цепью 17 пациентам, воздержались от проведения тестирования 14 пациентов. ПДТ с цефалоспорином с альтернативной цепью противопоказан 2 пациентам из-за подтвержденной на этапе кожного тестирования ЛАНТ на дигидротиазиноое кольцо. Необходимо отметить, что цефазолин отличается от других цефалоспоринов тем, что не метаболизируется в организме и не имеет боковых цепей, перекрестно-реагирующих с другими бета-лактаминами антибиотиками, то есть ЛАНТ развивается на действующее вещество цефазолин. Пациентам с ЛАНТ на цефазолин ( $n=4$ ) проведен ПДТ с другими цефалоспоринами и получен отрицательный результат.

### Клинический пример №1 (пациент №38).

Пациент Г., 56 лет, обратился с жалобами на несколько перенесенных анафилактических реакций, возможно связанных с применением ЛП.

*Фармакологический анамнез:* Считает себя больным с лета 2022 г., когда впервые в жизни отметил генерализованную зудящую гиперемию кожи, отечность всего тела, слабость, шаткость походки, плохое самочувствие, в связи с чем, вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которая приехала через 15 минут. При осмотре отмечена гипотония. Введен адреналин, дексаметазон, супрастин с положительным эффектом. Через 20 минут состояние значительно улучшилось. Через 2 часа состояние полностью нормализовалось. Данное состояние связал с употреблением помидор, небольшого количества пива. Прием ЛП отрицал. После этого отмечал подобные состояния 2 раза. Дважды госпитализация в стационар по месту жительства. Помимо гипотонии, генерализованных зудящих высыпаний отмечал боли в животе, потерю сознания. Связывал с применением поливитаминов (витамины А, С, Е), возможно, был прием амоксициллина + клавулановая кислота (амоксиклав). В ноябре 2022 г. направлен к гастроэнтерологу для лечения эрозивного гастрита. Через 10 минут после приема амоксициллина (флемоксин) и джозамицина (вильпрафен) (прием джозамицина впервые в жизни) аналогичная реакция с потерей сознания, артериальное давление (АД) 40/0 мм рт.ст. Госпитализирован в отделение реанимации. Консультирован в Институте иммунологии, назначено обследование: сывороточная триптаза (базальный уровень) – 4,40 мкг/л (норма 0,00-11,0), специфические IgE (тест система ImmunoCAP) к пенициллину G – 0,00 кЕдА/л (класс 0), пенициллину V 0,05 кЕдА/л (класс 0); ампициллоилу и амоксициллоилу – анализ не сделан. Учитывая тяжесть перенесенной реакции, госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения провокационного тестирования с ЛП (через 4 недели после перенесенной реакции).

*Аллергоанамнез:* В течение 3 лет в сезон апрель-май, отмечает конъюнктивит. Применяет супрастин с положительным эффектом. Скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами отрицательные.

*Данные осмотра при поступлении:* Рост: 182 см. Вес: 82 кг.

Температура тела: 36,5С. Общее состояние: удовлетворительное. Кожные покровы: телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний. Видимые слизистые: розовые, без патологических высыпаний. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: не пальпируются, не увеличены. Органы движения (костно-мышечная система): без патологических изменений. Органы дыхания: носовое дыхание свободное с обеих сторон. Частота дыхательных движений (ЧДД): 17 в мин. Аускультация легких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритм правильный, патологические шумы не определяются. АД: 130/98 мм рт. ст. Частота пульса: 64 удара в мин. Органы пищеварения: Живот: пальпация органов брюшной полости безболезненна. Печень: не увеличена. Селезенка: не пальпируется. Стул: нормальный, оформленный, без патологических включений, регулярный. Мочеполовая система: патологические изменения не определяются, область проекции почек внешне не изменена, симптом поколачивания отрицательный. После получения информированного согласия, установки периферического венозного катетера проведено провокационное тестирование с ЛП: кожные тесты (оценка результата через 20 минут): прик-тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), раствором гистамина (10 мг/мл) (положительный контроль), амоксициллином + клавулановой кислотой (100 мг + 20 мг), ампициллином (100 мг/мл), цефалексином (50 мг/мл) (рис. 20 (а, б, в)) – результаты положительные, цефтазидимом (20 мг/мл), кларитромицином (20 мг/мл) – результаты отрицательные; в/к тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), цефтазидимом (2 мг/мл), кларитромицином (0,01 мг/мл) – результаты отрицательные; пероральный ПДТ с цефуроксимом (кумулятивная доза – 250 мг), джозамицином (кумулятивная доза – 1000 мг) – результаты отрицательные. В результате проведенного кожного тестирования подтверждена ЛА на аминогруппу бета-лактамов антибиотиков; данных за ЛА на бета-лактамовое кольцо, клавулановую кислоту, макролиды не получено. *Диагноз:* ЛА на аминогруппу бета-лактамов антибиотиков: АШ.

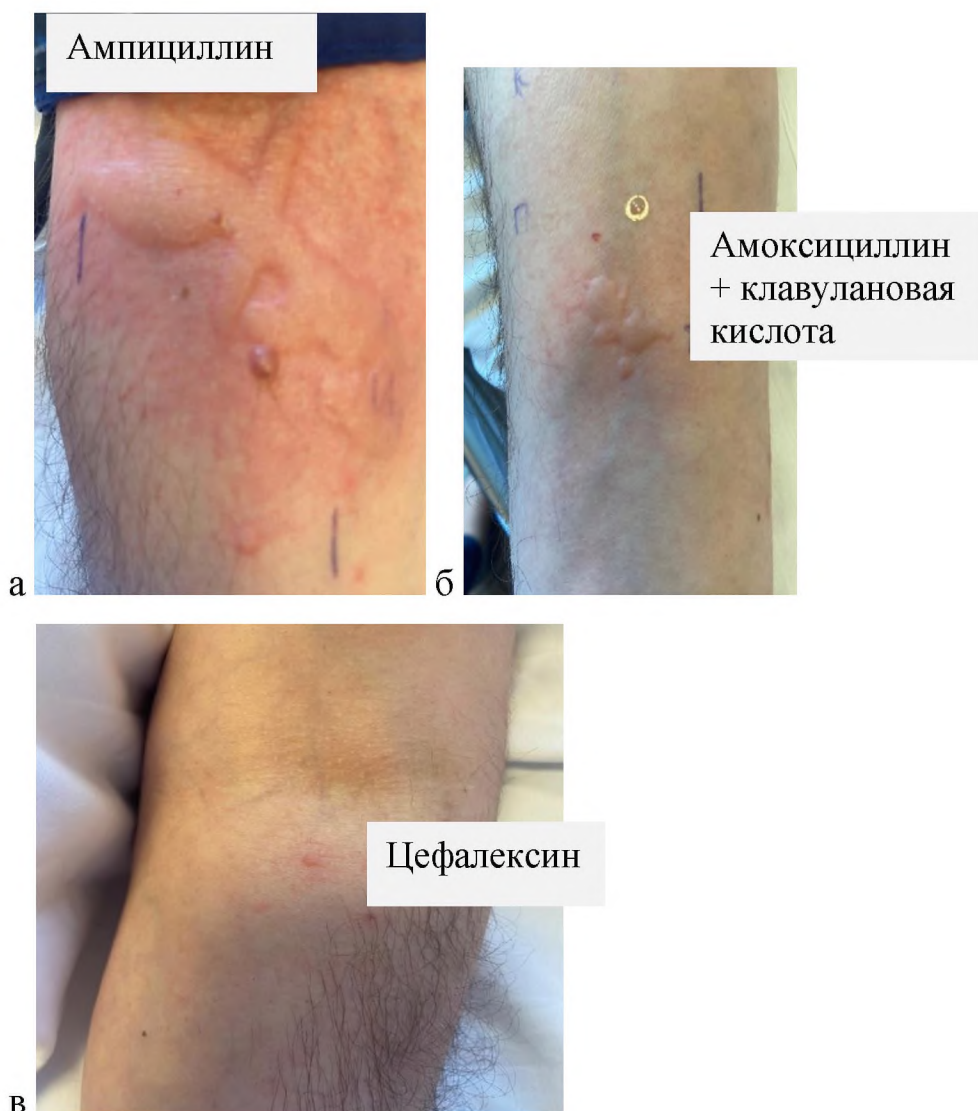


Рисунок 20 (а, б, в). Положительные результаты прик-тестов (оценка через 20 минут) с: а – ампициллином (100 мг/мл); б – амоксициллином + клавулановая кислота (100 мг/мл + 20 мг/мл); в – цефалексином (50 мг/мл).

Благодаря проведенному тестированию запрещено применение только бета-лактамов с аминогруппой (аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), цефалоспоринов с идентичной боковой цепью (аминогруппой) (цефалексин, цефаклор, цефрадин, цефалоглицин, лоракарбеф, цефатризин, цефпрозил, цефадроксил). Противопоказаний для применения бета-лактамов без аминогруппы (бензилпенициллина, пиперациллина, цефтриаксона, цефотаксима, цефепима, цефазолина, цефоперазона, цефтазидима,

цефтибутена, цефиксима, цефуроксима, цефподоксима, цефдиторена, карбапенемов, азтреонама) нет.

Клинический пример №2 (пациентка №12).

Пациентка М., 64 лет, обратилась с жалобами на перенесенную реакцию на введение ЛП. *Фармакологический анамнез*: 21.03.2022 г. госпитализация в ГКБ№1 с диагнозом мочекаменная болезнь: конкременты левой почки. По данным выписки, 22.03.2022 интраоперационно при катетеризации левой почки наружным мочеточниковым катетером для выполнения перкутанной нефролитолапаксии отмечена аллергическая реакция (АШ) на ЛП. От дальнейшего вмешательства решено воздержаться, пациентка была переведена в отделение реанимации, в дальнейшем в удовлетворительном состоянии переведена в урологическое отделение. По данным анестезиологической карты, в 8.40 введен фентанил 2 мл, пропофол 150 мг, рокуроний 30 мг; в 9.00 цефазолин в/в струйно 1,0 грамм, после введения которого у пациентки развилась аллергическая реакция по типу АШ (АД – 50/20, ЧСС – 60 в мин., выраженная распространенная гиперемия кожи). Реакция купирована (эпинефрин – 5 мг, преднизолон – 90 мг). Ранее в 2018 году проведена колоноскопия, 8.11.2020 – ЭГДС под в/в седацией пропофолом, реакций не отмечено. 25.04.2022 консультирована аллергологом-иммунологом в Институте иммунологии, рекомендовано обследование: сывороточная триптаза (Immunoсар) – 4,20 мкг/л (норма – до 11,00), специфические IgE к латексу (Immunoсар) – <0,1 kU/l (норма до 0,35). В связи с высоким риском системных реакций госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения провокационного тестирования с ЛП (через 8 недель после перенесенной реакции). *Аллергоанамнез*: не отягощен. Скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами – отрицательные. *Данные осмотра при поступлении*: Общее состояние: удовлетворительное. Кожные покровы: чистые, обычной окраски и влажности. Видимые слизистые: чистые, обычной окраски. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: пальпируемые не увеличены. Органы движения (костно-мышечная система): визуально не изменена. Органы дыхания: носовое дыхание свободное с обеих

сторон. Аускультация легких: дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 14 в мин. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритм правильный АД: 120/75 мм рт. ст. Частота пульса: 64 в мин. Органы пищеварения: язык нормальной влажности, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень: не увеличена. Селезенка: не пальпируется. Стул: регулярный. Мочеполовая система: дизурических явлений нет. Симптом поколачивания: отрицательный с обеих сторон. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, контактна, адекватна. Показано проведение провокационного тестирования со всеми ЛП, применяемыми на момент развития реакции. *Провокационное тестирование с ЛП (после получения информированного согласия, установки периферического венозного катетера):* Кожные тесты (оценка результата через 20 минут): прик-тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), раствором гистамина (10 мг/мл) (положительный контроль), цефазолином (20 мг/мл) – результат положительный (рис. 21), амоксициллином + клавулановой кислотой (100 мг + 20 мг), цефоперазоном (20 мг/мл), пропофолом (10 мг/мл), пипекуронием бромидом (4 мг/мл), рокуронием бромидом (10 мг/мл), атракурием безилатом (1 мг/мл), суксаметонием хлоридом (20 мг/мл), фентанилом (0,05 мг/мл) – результаты отрицательные; в/к с: амоксициллином + клавулановой кислотой (20 мг + 4 мг), цефоперазоном (2 мг/мл), пропофолом (1 мг/мл), пипекуронием бромидом (0,01 мг/мл), рокуронием бромидом (0,05 мг/мл), атракурием безилатом (0,01 мг/мл), суксаметонием хлоридом (0,2 мг/мл), фентанилом (0,005 мг/мл) – результаты отрицательные. ПДТ с: амоксициллином (кумулятивная доза – 500 мг), пропофолом (кумулятивная доза 10 мг), фентанилом (кумулятивная доза – 0,055 мг), цефуроксим (кумулятивная доза – 250 мг) – результаты отрицательные. В результате проведенного тестирования с ЛП данных за ЛА на пропофол, фентанил, миорелаксанты периферического действия не получено. Подтверждена ЛА на цефазолин. Данных за ЛА на другие бета-лактамы антибиотики, в том числе цефалоспорины, не получено. *Диагноз:* ЛА на цефазолин: АШ (22.03.22). Таким образом, благодаря проведенному тестированию, исключена ЛА на препараты, применяемые для общей анестезии, и другие бета-

лактамы антибиотики, в том числе цефалоспорины. Запрещен для применения только цефазолин.



Рисунок 21. Результаты прик-тестов (оценка результатов через 20 минут) с: цефазолином (20 мг/мл) – положительный, цефоперазоном (20 мг/мл) – отрицательный.

Таким образом, соотношение женщин и мужчин при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики 2,2:1. Ме возраста первой реакции составляет 41,0 год. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 23% пациентов. Тяжелые реакции при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики в виде анафилаксии встречаются в 1,6 раз чаще, чем нетяжелые. Риск развития анафилаксии повышается с увеличением возраста. Среди бета-лактамы антибиотиков на цефалоспорины ЛАНТ развивалась в большинстве случаев (73,8%), на цефтриаксон и цефалоспорины с идентичными боковыми цепями в 47,8% случаев. Повторные реакции на бета-лактамы антибиотики отмечены в 20,4% случаев, при этом все пациенты отметили утяжеление реакции, что может приводить к развитию жизнеугрожающих состояний. При парентеральном введении ЛП-триггера реакции развиваются быстрее, чем при пероральном ( $p=0,01$ , U-тест). Риск развития ЛАНТ на цефалоспорины в 34,6 раз больше (OR



34,582 (CI 95% 14,935-80,076)), чем ЛАЗТ. В результате проведенного ПДТ ни у одного пациента не подтверждена ЛАНТ на бета-лактамно кольцо. Чувствительность и частота ложноотрицательных результатов кожного тестирования (прик, в/к тесты) невысокая (57,1% и 42,9% соответственно), при этом отрицательная предсказательная ценность и общая точность метода высокая (89,5% и 93,6% соответственно), а специфичность и положительная предсказательная ценность 100%. При комбинации прик- и в/к тестов по сравнению с прик-тестами чувствительность тестирования повышается на 19%, частота ложноотрицательных результатов снижается на 19%, отрицательная предсказательная ценность повышается на 15,6%, общая точность повышается на 12,9%. Статистически значимых отличий длительности временного промежутка между перенесенной реакцией и проведением кожного тестирования при положительных и отрицательных результатах не получено (U-тест,  $p > 0,05$ ).

- ЛАЗТ на бета-лактамыные антибиотики

ЛАЗТ на бета-лактамыные антибиотики по анамнезу можно было предположить у 119 пациентов. У 24 пациентов (аминопенициллины – 14 пациентов, цефалоспорины – 10) (25,3%) ЛАЗТ на бета-лактамыные антибиотики исключена (кожные тесты и ПДТ с причинно-значимым ЛП отрицательные), то есть у четверти пациентов с предполагаемой по данным фармакологического анамнеза ЛАЗТ диагноз не подтвердился. Таким образом, по данным фармакологического анамнеза ЛАЗТ на бета-лактамыные антибиотики не исключена у 95 пациентов (женщины – 70, мужчины – 25, соотношение 2,8:1; средний возраст дебюта реакции –  $33,74 \pm 20,49$  лет (минимальный возраст – 1,5 года, максимальный – 86), Me – 34, Q1 – 17,0, Q3 – 45,0), среди них ЛАЗТ на аминопенициллины – у 86 пациентов (90,5%), на цефалоспорины – у 9 (9,5%).

Основным клиническим проявлением ЛАЗТ была МПЭ (89 пациентов (93,7%): на аминопенициллины у 84, на цефалоспорины у 5). ФЛЭ была у 4 пациентов (все пациенты с ЛАЗТ на цефалоспорины), ССД, КАД, SDRIFE были у 1 пациента (все пациенты с ЛАЗТ на аминопенициллины) (рис. 22).

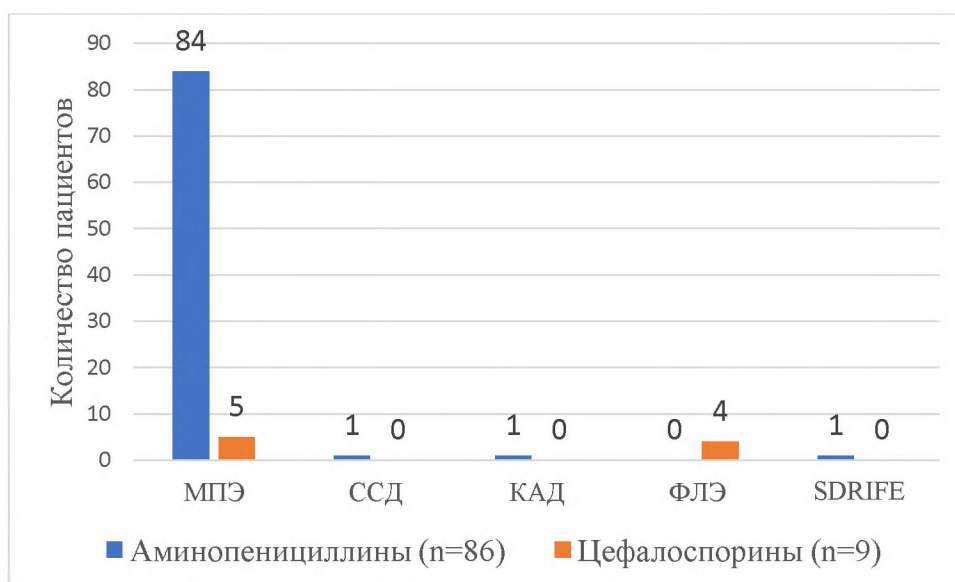


Рисунок 22. Клинические проявления ЛАЗТ на бета-лактамыные антибиотики (n=95)

ЛАЗТ на аминопенициллины не исключена у 86 пациентов. Тестирование *in vivo* проведено 52 пациентам: у 16 – кожные пробы с аминопенициллинами отрицательные, однако, ПДТ с причинно-значимым ЛП не проведен; 1 пациентка указывала в анамнезе на ЛАЗТ на аминопенициллины и цефуроксим (ЛА на цефуроксим снята, однако, от проведения ПДТ с аминопенициллинами пациентка отказалась); у 33 – положительные кожные пробы с аминопенициллинами (из них у 8 – положительный результат и с бензилпенициллином, при этом у 4 пациентов ПДТ с цефалоспоринами отрицательный, 4 – ПДТ с цефалоспоринами не проведен); у 2 – положительный ПДТ с амоксициллином. Таким образом, ЛАЗТ на аминопенициллины подтверждена у 35 пациентов (женщины – 28, мужчины – 7, соотношение 4:1, средний возраст дебюта реакции –  $43,09 \pm 21,30$  лет (минимальный – 7 лет, максимальный – 86); Me – 44,5, Q<sub>1</sub> – 23,5, Q<sub>3</sub> – 58,0) (таблица 15). Статистически значимой разницы в возрасте дебюта первой реакции между мужчинами (Me – 39,0) и женщинами (Me – 45,5) не получено (U-тест,  $p > 0,05$ ) (рис. 23).

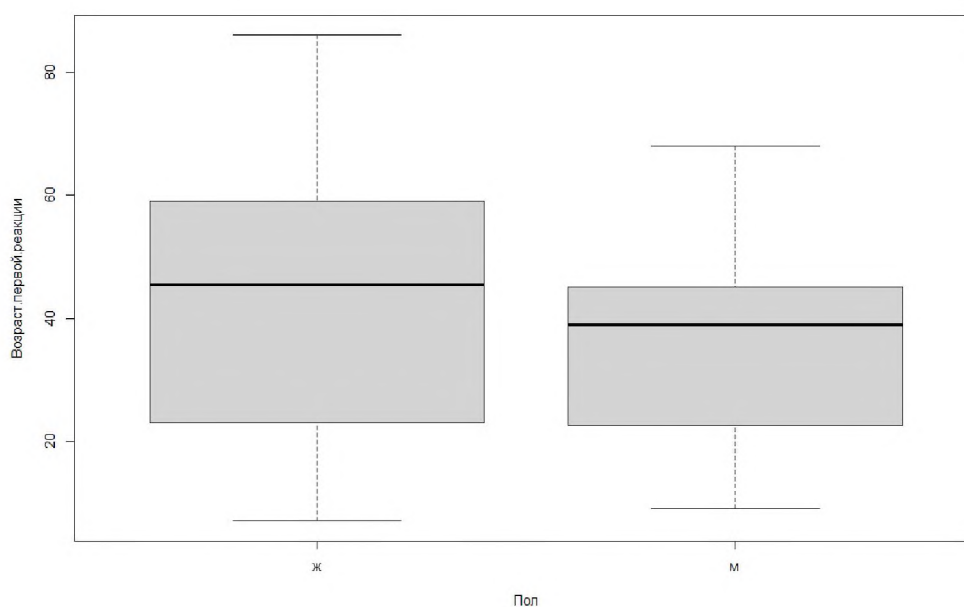


Рисунок 23. Возраст дебюта реакции у женщин (n=28) и мужчин (n=7) с подтвержденной ЛАЗТ на аминопенициллины ( $p > 0,05$ , U-тест).

Необходимо подчеркнуть, что положительный результат кожных проб получен более, чем через: 5-6 лет после реакции – у 2 пациентов, 14-15 лет – у 2, 20-25 лет – у 3, 37 лет – у 1. То есть информативность кожного тестирования сохраняется на всю жизнь. Таким образом, чувствительность кожных проб (аппликационные + в/к) составила 94%, специфичность – 100%, частота ложноотрицательных результатов – 6%, отрицательная предсказательная ценность – 94%, положительная предсказательная ценность – 100%, общая точность – 96%.

Необходимо отметить, что у 2 пациентов первая реакция на амоксициллин была при лечении инфекционного мононуклеоза. Следующая реакция у этих пациентов развилась при лечении инфекции, не вызванной вирусом Эпштейна-Барр, и при кожном тестировании получены положительные результаты, подтверждающие ЛАЗТ.

Обращает на себя внимание, что у 8 пациентов (22,9%) получен положительный результат кожного тестирования как с аминопенициллинами, так и с бензилпенициллином (малая детерминанта бета-лактамного кольца). 4 пациентам из них проведен ПДТ с цефалоспоридами и ЛА на бета-лактамное кольцо исключена. К сожалению, другим пациентам ПДТ провести не удалось. Ни у одного пациента ЛА на бета-лактамное кольцо не подтверждена.

Таким образом, нельзя окончательно исключить ЛАЗТ на бета-лактамное кольцо у 11,4%.

Среднее количество реакций при подтвержденной ЛАЗТ на аминопенициллины 1,6 (максимальное количество – 5 реакций). У 10 (28,5%) пациентов отмечено более 1 реакции на аминопенициллины, то есть у трети больных можно было профилактировать развитие повторной реакции. При этом следующая реакция проявлялась также в виде МПЭ, но она была тяжелее. Среднее время развития первой реакции ЛАЗТ после приема аминопенициллинов составляла 57,11 часов, второй реакции – 30,18 (статистически незначимо ( $p > 0,05$ , U-тест). Клинически реакция проявлялась МПЭ у подавляющего большинства пациентов с подтвержденной ЛАЗТ на аминопенициллины ( $n=34$ ), у 1 пациента – 1-я реакция проявлялась КАД, 2-я – МПЭ, у 1 – ССД.

Таблица 15 – Характеристика пациентов с положительными пробами (кожные, ПДТ) на бета-лактамы антибиотики с аминогруппой (n=35)

№	пол	Возраст дебюта реакции	ЛАЗТ	Кол-во реакций	Аппликационный тест						В/к тест				ПДТ	
					Амп	Амо	Амо/КК	Б/п	Цл	Цс	Амп	Амо/КК	Б/п	Цс	Цс	Амо
1	ж	63	МПЭ	2	+	+	+	-	нп	-	нп	нп	+	-	нп	нп
2	ж	49	ССД	1	+	нп	нп	-	нп	-	нп	нп	-	-	-	нп
3	ж	86	МПЭ	2	+	+	+	-	нп	-	нп	нп	+	-	нп	нп
4	ж	75	МПЭ	1	+	+	нп	-	нп	-	нп	нп	-	-	-	нп
5	ж	60	МПЭ	2	+	+	нп	-	нп	-	нп	+	-	-	-	нп
6	ж	58	МПЭ	1	+	+	+	-	нп	-	нп	нп	-	-	-	нп
7	м	46	МПЭ	1	+	+	+	+	нп	-	нп	нп	+	-	нп	нп
8	ж	21	МПЭ	1	+	-	-	-	нп	-	нп	нп	-	-	-	нп
9	ж	46	МПЭ	1	+	-	-	-	нп	-	нп	+	-	-	-	нп
10	ж	31	МПЭ	3	+	+	+	-	-	-	нп	нп	-	-	-	нп
11	ж	44	МПЭ	2	+	+	+	-	-	-	нп	+	-	-	-	нп
12	ж	34	МПЭ	3	+	+/-	нп	-	нп	-	нп	+	-	-	-	нп
13	ж	58	МПЭ	2	+	+	+	-	нп	-	нп	нп	-	-	нп	нп
14	ж	56	МПЭ	1	+	+	+	-	-	-	нп	+	+	-	-	нп
15	м	9	МПЭ	2	+	+	нп	-	-	-	нп	+	+	-	-	нп
16	ж	78	МПЭ	1	+	+	+	-	-	-	нп	+	+	-	-	нп
17	м	44	МПЭ	2	+	+	+	-	+	-	нп	нп	-	-	-	нп
18	ж	58	МПЭ	1	-	-	-	-	-	-	нп	-	-	-	-	нп
19	м	39	МПЭ	1	-	-	-	-	-	-	нп	-	-	-	-	+
20	ж	7	МПЭ	1	+	+	нп	-	+	-	нп	нп	-	-	-	нп
21	м	34	МПЭ	1	-	-	-	-	-	-	нп	нп	+	-	-	нп
22	ж	56	МПЭ	1	-	-	-	-	-	-	нп	-	-	-	-	+
23	ж	45	МПЭ	2	-	-	-	-	-	-	нп	+	нп	-	-	нп
24	ж	72	МПЭ	2	+	+	+	-	-	-	нп	нп	нп	нп	-	нп

Таблица 15 (окончание)

№	пол	Возраст дебюта реакции	ЛАЗТ	Кол-во реакций	Апликационный тест								В/к тест				ПДТ	
					Амп	Амо	Амо/КК	Б/п	Цл	Цс	Амп	Амо/КК	Б/п	Цс	Цс	Амо		
25	ж	24	МПЭ	1	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	+	+	нп	-	-	нп	
26	ж	15	МПЭ	2	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	нп	
27	ж	24	МПЭ	2	-	-	-	-	нп	-	-	+	+	-	-	-	нп	
28	м	11	МПЭ	2	-	-	-	-	нп	-	-	+	+	-	-	-	нп	
29	ж	19	КАД/ МПЭ	2	нп	+	+	нп	нп	-	-	нп	нп	нп	+	-	нп	
30	ж	7	МПЭ	2	нп	+	+	нп	нп	-	-	нп	нп	+	-	-	нп	
31	м	68	МПЭ	1	-	-	-	-	-	-	-	+	+	нп	-	-	нп	
32	ж	22	МПЭ	1	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	нп	
33	ж	62	МПЭ	4	+	-	-	нп	-	-	нп	+	+	нп	-	-	нп	
34	ж	32	МПЭ	2	+	-	-	-	-	-	нп	+	+	нп	-	-	нп	
35	ж	22	МПЭ	1	+	+	+	нп	-	-	нп	нп	нп	нп	-	-	нп	

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен.

Сокращения: Амп – ампициллин, Амо – амоксициллин, Амо/КК – амоксициллин + клавулановая кислота, Б/п – бензилпенициллин, КАД – контактный аллергический дерматит, ЛАЗТ – клинические проявления лекарственной аллергии замедленного типа, МПЭ – макулопапулезная экзантема, ПДТ – провокационный дозируемый тест, ССД – синдром Стивенса-Джонсона, Цл – цефалексин, Цс – цефалоспорины без аминогруппы.

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам у пациентов с подтвержденной ЛАЗТ на аминопенициллины была выявлена у 7 пациентов (20%), бронхиальная астма – у 2 (5,7%), крапивница – у 1 (2,9%), пищевая аллергия – у 1 (5,9%).

Необходимо отметить, что у некоторых пациентов помимо МПЭ на аминопенициллины выявлена ЛГ/ЛА и к другим группам ЛП: у 2 – ЛГНТ к НПВП, у 1 – ЛАЗТ (МПЭ) на НПВП из группы производных пропионовой кислоты.

Результаты обследования пациентки с неоднократной МПЭ на аминопенициллинами представлены в клиническом примере №3 (пациентка №33). Пациентка П., 62 лет, обратилась с жалобами на лекарственную непереносимость антибиотиков. *Фармакологический анамнез:* В 30 лет впервые отметила высыпания после применения антибиотика, предположительно ампициллина и тетрациклина. Для купирования реакции госпитализирована в стационар. В 50 лет после приема первой таблетки амоксициллина + клавулановая кислота (амоксиклав) отметила незначительные зудящие высыпания на коже. Препарат отменила. Самостоятельно принимала антигистаминные препараты, к врачам не обращалась. Высыпания разрешились в течение нескольких дней. В 60 лет лечение в стационаре в отделении реанимации по поводу Ковид-19. После перевода из реанимации в терапевтическое отделение отметила генерализованные зудящие высыпания, которые купированы в течение 10 дней. Какие ЛП применяли неизвестно. В 62 года лечение в отделении гинекологии по поводу полипа эндометрия, множественной миомы матки. Проведена гистероскопия. По данным выписки применяли метронидазол без реакций. Через месяц лечение у стоматолога. Через 9 часов после приема первой таблетки амоксициллина + клавулановая кислота отметила генерализованные зудящие высыпания на коже, субфебрильную лихорадку, отечность лица, шеи, инъекцию сосудов склер. Вызвана бригада СМП, введен в/м преднизолон 90 мг, от госпитализации отказалась. На следующий день введен в/м преднизолон 60 мг. Высыпания полностью разрешились в течение 10 дней. *Аллергоанамнез:* не отягощен. Скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами – отрицательные. *Общий осмотр:* Состояние удовлетворительное. Кожные покровы

чистые. Носовое дыхание свободное. ЧДД 17 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 120/80 мм рт. ст. Пульс – 72 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Учитывая механизм развития реакции (ЛАЗТ), нетяжелые проявления, тестирование с ЛП проводилось амбулаторно (через 4 недели после последней перенесенной реакции). После получения информированного согласия проведено провокационное тестирование с ЛП: кожные тесты (оценка результата через 48 часов): аппликационные тесты (ЛП разведены в вазелиновом масле) с: вазелиновым маслом – отрицательный контроль, ампициллином (50% раствор) – результат положительный; с амоксициллином + клавулановая кислота (50% раствор по амоксициллину), цефалексином (50% раствор), цефтриаксоном (50% раствор) – результат отрицательный (рис. 24 (а, б)); в/к тесты с амоксициллином + клавулановая кислота (2% раствор по амоксициллину) – результат положительный (рис. 25), с цефтриаксоном (2 мг/мл) – результат отрицательный; пероральный ПДТ с цефуроксимом (кумулятивная доза – 250 мг) – результат отрицательный.

В результате проведенного аппликационного кожного тестирования подтверждена ЛАЗТ на ампициллин, в/к тестирования – на амоксициллин. Проведен ПДТ и доказано отсутствие ЛА на бета-лактамовое кольцо. *Диагноз:* ЛА на бета-лактамовые антибиотики, содержащие аминогруппу: МПЭ (1992, 2010, 2020, 2022 гг.). Благодаря проведенному тестированию запрещен прием (аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), а также цефалоспоринов с идентичными боковыми цепями (цефалексин, цефаклор, цефрадин, цефалоглицин, лоракарбеф, цефатризин, цефprozил, цефадроксил); из бета-лактамовых антибиотиков разрешено применение бензилпенициллина, пиперациллина, цефтриаксона, цефотаксима, цефепима, цефазолина, цефоперазона, цефтазидима, цефтибутена, цефиксима (супракс), цефуроксима (зиннат), цефподоксима (сефпотек), цефдиторена (спектрацеф), карбапенемов, азтреонама.





Рисунок 24 (а, б). Аппликационные тесты с бета-лактамными антибиотиками: а – постановка аппликационных тестов; б – положительный результат с ампициллином (25% раствор), отрицательный – с амоксициллином (25% раствор), цефтриаксоном (50% раствор), цефалексином (50% раствор) (оценка результата через 48 часов).



Рисунок 25. В/к тесты с: амоксициллином + клавулановая кислота (20 мг/мл + 4 мг/мл) – результат положительный, цефтриаксоном (2 мг/мл) – результат отрицательный (оценка результата через 48 часов).

У 19 пациентов по данным фармакологического анамнеза можно было предположить ЛАЗТ на цефалоспорины. У 10 пациентов диагноз исключен (кожные пробы, ПДТ – отрицательные). То есть у 9 пациентов (женщины – 5, мужчины – 4, соотношение 1,3:1, средний возраст дебюта реакции –  $36,11 \pm 26,60$  лет (минимальный – 3 года, максимальный – 65); Me – 36,0, Q<sub>1</sub> – 9,0, Q<sub>3</sub> – 64,0) ЛАЗТ на цефалоспорины. Среднее количество реакций при ЛАЗТ на цефалоспорины – 2,2 (максимальное количество 10). Основные ЛП-триггеры: цефтриаксон – у 7 (77,8%) пациентов, цефуроксим – у 1 (11,1%), цефоперазон – у 1 (11,1%). Клинические проявления ЛАЗТ на цефалоспорины (n=9) в виде: МПЭ у 5 пациентов (на цефтриаксон (n=4) (1 пациентка – аппликационные пробы с цефалоспоридами отрицательные, в/к пробы с цефалоспоридами с разными боковыми цепями (цефтриаксон, цефазолин) – положительные, с аминопенициллинами – отрицательные (также ПДТ с амоксициллином отрицательный), то есть подтверждена ЛАЗТ на дигидротиазиноное кольцо цефалоспоринов; 1 пациент – кожные пробы отрицательные, ПДТ с цефалоспоридами не проведен, ПДТ с аминопенициллинами – отрицательный; 1 пациент – кожные пробы с цефалоспоридами не проведены, с амоксициллином кожные пробы и ПДТ отрицательные; 1 пациентке – пробы не проведены); цефоперазон (n=1) – кожные пробы с цефалоспоридами отрицательные, ПДТ не проведен, с амоксициллином кожные пробы и ПДТ отрицательные);

ФЛЭ у 4 пациентов (на цефтриаксон (n=3) (1 пациент – кожные пробы на поствоспалительное пятно: аппликационный тест с цефтриаксоном и другими цефалоспоридами отрицательные, в/к тест с цефтриаксоном положительный, в/к и ПДТ с цефалоспоридами с идентичной боковой цепью (кроме цефтриаксона) – результаты отрицательные, то есть ФЛЭ только на цефтриаксон (клинический пример №4); 2 пациента – аппликационный тест на поствоспалительное пятно отрицательный, в/к тест не проведен, ПДТ с цефтриаксоном – положительный, ПДТ с цефалоспоридами с альтернативными боковыми цепями отрицательные); цефуроксим (n=1) – аппликационный тест на поствоспалительное пятно с цефуроксимом отрицательный, в/к и ПДТ с цефуроксимом не проведены, ПДТ с

цефалоспорины с альтернативными боковыми цепями отрицательные) (таблица 16).

Таким образом, положительные кожные пробы с цефалоспорином-триггером получены у 2 пациентов (1 – с цефалоспорином-триггером, ПДТ с другими цефалоспорины отрицательные, 1 – с несколькими цефалоспорины, ПДТ с аминопеницилинами отрицательный); отрицательные кожные пробы и положительный ПДТ – у 2; отрицательные кожные пробы с цефалоспорином-триггером и отрицательный ПДТ с аминопеницилинами – у 3, отрицательные кожные пробы с цефалоспорином-триггером и отрицательный ПДТ с альтернативным цефалоспорином – у 1, тестирование не проведено – у 1.

Клинический пример №4 (пациент №3).

Пациент М., 38 лет, госпитализирован для обследования и лечения в Институт иммунологии с диагнозом: Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность. *Фармакологический анамнез:* В 2019 г. через несколько часов после в/м введения цефтриаксона на коже возникло несколько незудящих пятен неправильной формы, размером до 2-3-х см. Курс цефтриаксона проведен полностью. Ранее неоднократно применял цефтриаксон без реакций. После этого применял цефтриаксон около 10 раз. Каждый раз после первого введения очередного курса лечения отмечал подобную реакцию, пятна возникали на тех же местах, но количество пятен становилось больше, на месте пятен оставалась пигментация (рис. 26 (а)). Поражения слизистых оболочек не отмечено. Курсы лечения цефтриаксоном проводили полностью в течение 7-10 дней. ЛП для купирования реакции не применяли. *Аллергологический анамнез:* не отягощен. *Данные осмотра при поступлении:* Общее состояние: удовлетворительное. Кожные покровы: на коже спины, груди, рук поствоспалительная пигментация с четкими границами, округлой формы, размером до 3,0 см в диаметре. Видимые слизистые: чистые, обычной окраски. Небные миндалины не увеличены, налетов нет. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: пальпируемые не увеличены. Органы движения (костно-мышечная система): визуально не изменена. Органы дыхания:



носовое дыхание свободное с обеих сторон. Аускультация легких: дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются низкочастотные сухие хрипы. ЧДД 14 в мин. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритм правильный. АД: 120/80 мм рт. ст. Частота пульса: 76 в мин. Органы пищеварения: язык нормальной влажности, чистый. Живот: мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень: не увеличена. Селезенка: не пальпируется. Стул: регулярный. Мочеполовая система: дизурических явлений нет. Симптом поколачивания: отрицательный с обеих сторон. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, контактен, адекватен. Учитывая то, что у пациента первичный иммунодефицит, для лечения которого антибиотикотерапия является жизненно необходимой, выявленную чувствительность бактериальной флоры к цефалоспорином, проведено тестирование с ЛП. В данном случае возможно проведение провокационного тестирования амбулаторно, учитывая нетяжелые клинические проявления ЛА, но пациент находился на лечении в стационаре, поэтому тестирование проведено в стационарных условиях (через 4 недели после последней перенесенной реакции). *После получения информированного согласия проведено провокационное тестирование с ЛП.* Кожные тесты (учитывая ФЛЭ, проводился местный провокационный кожный тест): аппликационные тесты с цефтриаксоном (500 мг/мл), цефуроксимом (250 мг/мл) (оценка результата через 48, 72 часа) – результат отрицательный; в/к пробы с цефоперазоном (2 мг/мл) – результат отрицательный (через 48, 72 часа), с цефтриаксоном (2 мг/мл) – результат положительный (через 2 часа) (рис. 26 (б)). После этого проведен в/к тест с цефотаксимом (цефалоспорином с боковыми цепями, идентичными цефтриаксону) – результат отрицательный (через 48, 72 часа). После этого проведен ПДТ сначала с цефуроксимом (цефалоспорином с боковыми цепями, отличными от цефтриаксона) – результат отрицательный (кумулятивная доза 250 мг). Учитывая нетяжелые проявления ФЛЭ на цефтриаксон и отрицательный результат в/к пробы с цефотаксимом при положительной в/к пробе с цефтриаксоном, проведен ПДТ с цефотаксимом – результат отрицательный (кумулятивная доза 1000 мг). *Диагноз:* ЛА на цефтриаксон: ФЛЭ. Благодаря проведенному тестированию подтверждена ЛАЗТ на цефтриаксон и запрещен для применения только этот ЛП. В дальнейшем пациент

неоднократно применял антибиотики, в том числе цефалоспорины с боковыми цепями идентичными цефтриаксону, без реакций.

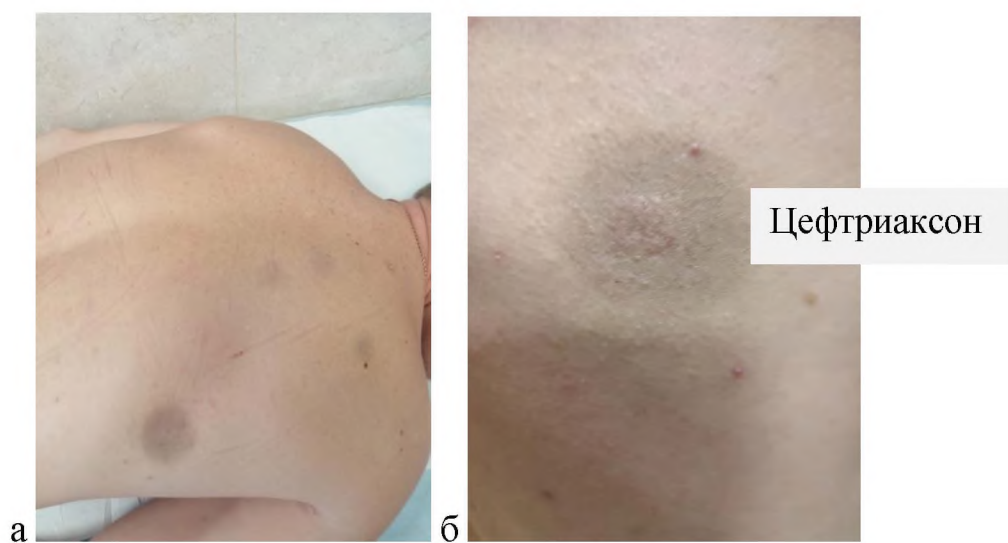


Рисунок 26 (а, б). а – поствоспалительная пигментация до проведения кожных проб; б – положительная в/к проба (местный провокационный тест) с цефтриаксоном (2 мг/мл) – через 2 часа.

Таким образом, соотношение женщин и мужчин при ЛАЗТ на бета-лактамы составляет 2,8:1. Медиана возраста ЛАЗТ на аминопенициллины – 44,5 лет. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам у пациентов с подтвержденной ЛАЗТ на аминопенициллины была выявлена в 20% случаев. Основным клиническим проявлением является МПЭ (97,1%). Повторные реакции ЛАЗТ отмечены в 47,7% случаев, то есть у этих пациентов можно было профилактировать развитие ЛА. Риск развития ЛАЗТ на аминопенициллины в 34,6 раз больше (OR 34,582 (CI 95% 14,935-80,076)), чем ЛАНТ. Чувствительность и отрицательная предсказательная ценность кожных проб (аппликационные + в/к) высокая и составила 94%, общая точность метода – 96%, специфичность и положительная предсказательная ценность – 100%. Информативность кожного тестирования сохраняется на протяжении десятилетий. ЛАЗТ на цефалоспорины подтверждена на этапе кожного тестирования у 2 пациентов, на этапе ПДТ – у 2. У 8 пациентов с ЛАЗТ на цефалоспорины, которым было проведено тестирование,

данных за аллергию на бета-лактамовое кольцо не получено. У 1 пациента с МПЭ подтверждена ЛА на дигидротиазиноое кольцо цефалоспоринов. У всех пациентов с ФЛЭ на цефалоспорины не выявлено данных за ЛА на дигидротиазиноое кольцо, то есть всем подобраны цефалоспорины с альтернативными боковыми цепями; а у одного пациента подтверждена ЛА именно на ЛП-триггер (цефтриаксон). Необходимо отметить, что все 3 пациента с ФЛЭ на цефтриаксон имеют первичный иммунодефицит (общая вариабельная иммунная недостаточность).

Характеристика групп пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на бета-лактамовые антибиотики, которым были проведены кожные пробы с ЛП-триггерами представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика групп пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на бета-лактамовые антибиотики, которым были проведены кожные пробы с ЛП-триггерами

Показатель	ЛАНТ (n=21)		ЛАЗТ (n=44)		OR (CI 95%)
	аминопептициллины (n=4)	цефалоспорины (n=19)	аминопептициллины (n=35)	цефалоспорины (n=9)	
Возраст первой реакции, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	41,50 [32,25; 55,75]		44,0 [22,0; 59,0]		P>0,5*
Пол, n/%					
Женский	13/61,9		33/75,0		0,542 (0,178-1,650)
Мужской	8/38,1		11/25,0		1,848 (0,606-5,625)
ЛП-триггер, n/%					
Амоксициллин	4/19,1		35/79,6		18,472** (5,017-68,020)
Цефалоспорины	19/90,5		9/20,5		18,472*** (5,017-68,020)
Цефтриаксон	11/57,9		7/77,8		0,393 (0,064-2,416)
Цефазолин	4/21,1		-		-
Цефотаксим	2/10,5		-		-
Цефепим	1/5,3		-		-

Таблица 17 (окончание)

Показатель	ЛАНТ (n=21)		ЛАЗТ (n=44)		OR (CI 95%)
	аминопептициллины (n=4)	цефалоспорины (n=19)	аминопептициллины (n=35)	цефалоспорины (n=9)	
Цефоперазон	1/5,3		1/11,1		-
Цефуроксим	-		1/11,1		-
Количество реакций (M; max)	1,4; 3,0		1,9; 10,0		P>0,05*
1 реакция, n/%	15/71,4		23/52,3		2,283 (0,747-6,971)
>1 реакции, n/%	6/28,6		21/47,7		0,438 (0,143-1,338)
Атопия, n/%	4/19,1		9/20,5		1,150 (0,312-4,238)
Клинические проявления, n/%					
Анафилаксия	16/76,2 (из них АШ 12/57,1)		-		-
Крапивница/ АО	6/28,6		-		-
МПЭ	-	-	34/97,1	5/55,6	-
ФЛЭ	-	-	-	4/44,4	-
ССД	-	-	1/2,9	-	-
КАД	-	-	1/2,9	-	-
Кожные тесты (%)					
Чувствительность	57,1		94,0	-	-
Специфичность	100,0		100,0	100,0	-
Частота ложноотрицательных результатов	42,9		6,0	-	-
Отрицательная предсказательная ценность	89,5		94,0	-	-
Положительная предсказательная ценность	100,0		100,0	100,0	-
Общая точность метода	93,6		96,0	-	-



\* – U-тест, \*\* –показатель OR клинически значим (основная группа ЛАЗТ), \*\*\* –показатель OR клинически значим (основная группа ЛАНТ).

Условные обозначения: М – среднее значение, max – максимальное количество реакций, Me – медиана, n – количество пациентов, Q<sub>1</sub> – нижняя квартиль, Q<sub>3</sub> – верхняя квартиль.

Сокращения: n – количество пациентов, АО – ангиоотек, АШ – анафилактический шок, КАД – контактный аллергический дерматит, ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа, ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа, ЛП – лекарственный препарат, МПЭ – макулопапулезная экзантема, ССД – синдром Стивенса-Джонсона, ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема.

Таким образом, анализируя группу пациентов, которым были проведены кожные пробы с ЛП-триггером, показано, что ЛАНТ и ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики развивается чаще у женщин (61,9%, 75,0% соответственно). Статистически значимой разницы возраста дебюта ни ЛАНТ, ни ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики не получено ( $p > 0,05$ , U-тест). Статистически достоверной разницы в среднем количестве реакций, частоте развития повторных реакций при ЛАНТ и ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики не отмечено. Повторные реакции при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики развиваются в 28,6% случаев, при ЛАЗТ – 47,7% случаев. Следует отметить, что повторные реакции при ЛАНТ, как правило, более тяжелые, что может приводить к развитию жизнеугрожающих состояний. Показано, что при ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики основным ЛП-триггером являются аминопенициллины (79,6%), при ЛАНТ – цефалоспорины (90,5%). При ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики тяжелые проявления в виде анафилаксии (76,2%) встречаются чаще крапивницы/АО (28,6%), при ЛАЗТ – основным клиническим проявлением является МПЭ (97,1% на аминопенициллины). Разницы частоты встречаемости сопутствующей сенсibilизации к ингаляционным аллергенам при различных видах ЛА на бета-лактамы антибиотики не выявлено. Чувствительность кожного тестирования для диагностики ЛАЗТ на бета-лактамы

антибиотики выше в 1,7 раз, чем для ЛАНТ. Также выше и отрицательная предсказательная ценность, и общая точность кожного тестирования. Но специфичность и положительная предсказательная ценность кожного тестирования 100% для обоих видов реакций.

### 3.4.2 Нестероидные противовоспалительные препараты

По данным анамнеза ЛГ к НПВП можно было предположить у 307 пациентов (ЛГНТ - 271 (88,3%), ЛАЗТ - 36 (11,7%).

#### • ЛГНТ к НПВП

С большой вероятностью можно говорить о наличии ЛГНТ к НПВП и парацетамолу у 237 пациентов (женщины - 178, мужчины - 59, соотношение 3,0:1; 9,2 (минимальный возраст - 0,5 года, максимальный - 86), Me - 28,0, Qi - 15,0, Q3 - 40,3) (рис. 27). Среднее количество реакций - 2,5 (максимальное количество - 40). Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 31,2% случаев.

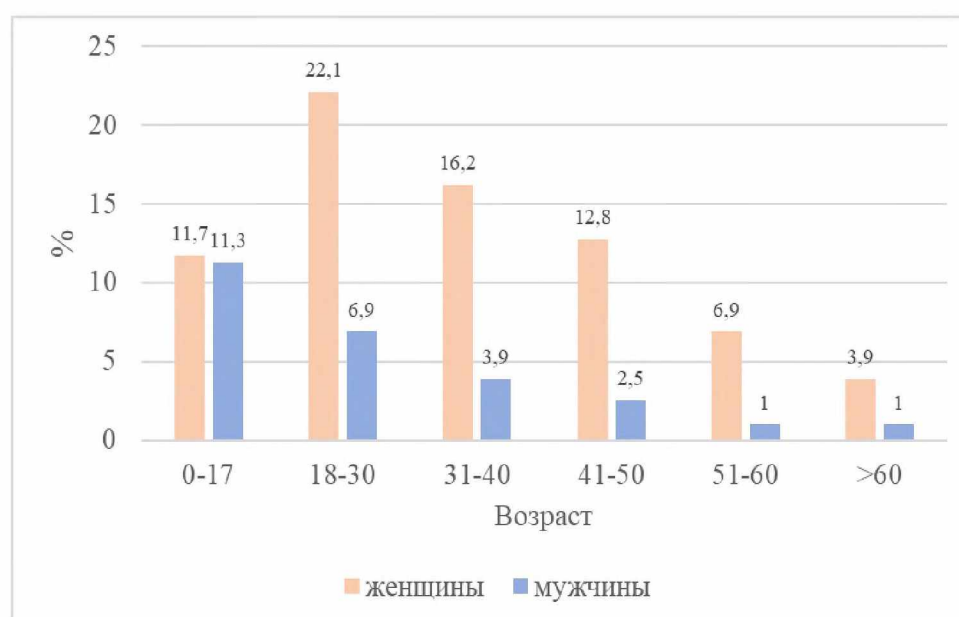


Рисунок 27. Распределение по полу и возрасту пациентов с ЛГНТ к НПВП (n=237)

У 52% больных первая реакция ЛГНТ к НПВП отмечена в возрасте до 30 лет. У детей ЛГНТ к НПВП у мальчиков и девочек встречается примерно в равном

проценте случаев. В остальных возрастных группах ЛГНТ к НПВП у женщин встречается в 3,2-6,9 раз чаще, чем у мужчин.

Анализируя причинно-значимые НПВП выявлено, что реакции на: метамизол – у 141 (59,5%) пациента, производные пропионовой кислоты – у 105 (44,3%), АСК – у 97 (40,9%), производные гетероарил-уксусной кислоты – у 22 (9,3%), парацетамол – у 19 (8%), НПВП название неизвестно – у 18 (7,6%), производные фенилуксусной кислоты – у 15 (6,3%), нимесулид – у 7 (3%), оксикамы – у 5 (2,1%), производные индолуксусной кислоты – у 5 (2,1%), коксибы – у 1 (0,4%) (рис. 28). Таким образом, основные группы НПВП, вызывающие ЛГНТ, это метамизол (59,5%), производные пропионовой кислоты (44,3%), АСК (40,9%).

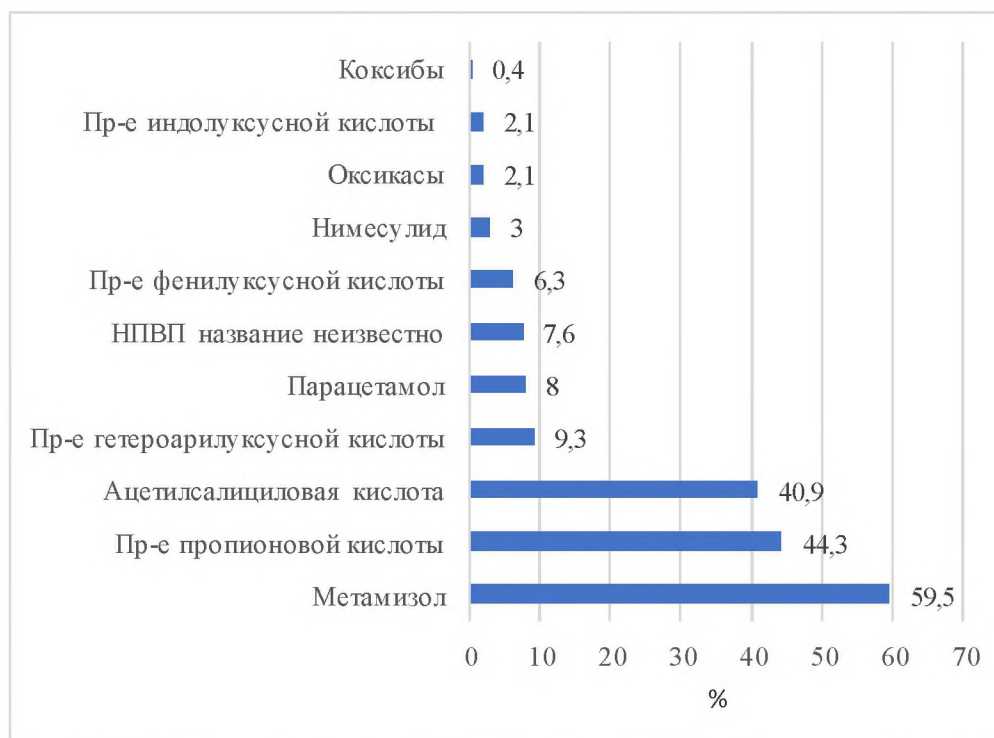


Рисунок 28. НПВП, вызывающие ЛГНТ (n=237)

Клинические проявления ЛГНТ к НПВП распределены следующим образом: крапивница/АО – 164 (69,2%) пациента (женщины – 120, мужчины – 44), респираторные проявления – 42 (17,7%) (женщины – 32, мужчины – 10), крапивница/АО + абдоминальный синдром/гипотония (анафилаксия) – 28 (11,8%)

(женщины – 20, мужчины – 8), смешанные реакции (крапивница/АО + респираторные) – 14 (5,9%) (женщин – 12, мужчин – 2).

Реакции ЛГНТ к НПВП были разделены на следующие подгруппы (n=237):

1. Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (НЛГ) к НПВП с клиническими проявлениями в виде (n=183, 77,2%):

- крапивницы/ангиоотека и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) (НЛГКА) (при наличии сопутствующей хронической крапивницы ЛГ к одному или более НПВП из разных по химическому строению подгрупп; при отсутствии сопутствующей хронической крапивницы ЛГ к двум и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп или только к ацетилсалициловой кислоте (сильному ингибитору ЦОГ-1) (n=127 (69,4%));

- ринореи/бронхоспазма (НЛГР) (при наличии только полипозного риносинусита или в сочетании с бронхиальной астмой ЛГ к одному и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп; при отсутствии сопутствующего полипозного риносинусита ЛГ к двум и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп или только к ацетилсалициловой кислоте (сильному ингибитору ЦОГ-1) (n=41 (22,4%));

- крапивницы/ангиоотека + ринореи/бронхоспазма (НЛГКАР) (n=15 (8,2%)) (СР).

2. Аллергическая лекарственная гиперчувствительность (ЛАНТ) к НПВП из одной или нескольких подгрупп, сходных или различных по химическому строению, при отсутствии ЛГ к другим по химическому строению подгруппам неселективных НПВП (n=39 (16,5%)).

3. Неаллергическая/аллергическая ЛГ к НПВП (НЛГ/ЛАНТ) (n=15 (6,3%)).

Характеристика групп ЛГНТ к НПВП в зависимости от вида реакции:

1. Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (НЛГ):

○ Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотека и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией

(анафилаксия) (НЛГКА) отмечена у 127 пациентов (женщин – 91, мужчин – 36, соотношение 2,5:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $21,73 \pm 19,42$  лет (минимальный возраст – 0,5 лет, максимальный – 86), Me – 22,5, Q<sub>1</sub> – 9,8, Q<sub>3</sub> – 33,8). Распределение по возрастным группам: 0-17 лет – 40 пациентов, 18-30 лет – 35, 31-40 лет – 26, 41-50 лет – 15, 51-60 лет – 7, >60 – 5.

У 127 пациентов было более 428 реакций (1 реакция – у 16 пациентов, 2 – у 29, 3 – у 25, 4 – у 13, 5 – у 3, 6 – у 4, 10 – у 1, более 1 – у 6, более 3 – у 11, более 5 – 13, более 10 – у 3, более 40 – у 1), то есть одна реакция была только у 12,6% пациентов, а более 1 – у 87,4%.

Среднее время развития реакции после перорального применения составило 1,91 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 10 часов): в 56,2% случаев реакция развивалась через 10-30 минут, в 19,6% – через 1-3 часа, в 9,85% – через 3-5 минут, в 8,9% – через 4-8 часов, в 4,5% –  $\geq 10$  часов. Среднее время развития после в/м введения – 0,52 часа. Время развития реакции после в/м введения статистически значимо меньше, чем после перорального применения ( $p=0,01$ , критерий Вилконсона).

Клинически НЛГКА проявлялась АО у 64 пациентов (50,4%) (детей – 25, взрослых – 39), крапивницей – у 39 (30,7%) (детей – 7, взрослых – 32), крапивницей/АО – 31 (24,4%) (детей – 8, взрослых – 23), крапивницей/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – у 15 (11,8%) (детей – 5, взрослых – 10).

Причинно-значимые НПВП, вызывающие НЛГКА: метамизол – 77 (60,6%) пациентов, АСК – 67 (52,8%), производные пропионовой кислоты – 63 (49,6%), парацетамол – 20 (15,8%), производные гетероарил-уксусной кислоты – 15 (11,8%), НПВП название неизвестно – 13 (10,2%), производные фенилуксусной кислоты – 7 (5,5%), нимесулид – 7 (5,5%), оксикамы – 3 (2,4%), производное индолуксусной кислоты – 1 (0,8%).

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 40 (31,5%) пациентов. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам выявлена у 23

пациентов, к эпидермальным аллергенам – у 14, к клещам домашней пыли – у 14, к грибковым аллергенам – у 3, к яду перепончатокрылых – у 2 (таблица 18).

Таблица 18. Характеристика пациентов с НЛГКА к НПВП (n=127)

Показатель	НЛГКА (n=127)		OR (CI 95%)
	Дети (n=40)	Взр. (n=87)	
Пол, n/%			
Женский	22/55,0	69/79,3	0,319* (0,142-0,717)
Мужской	18/45,0	18/20,7	3,136* (1,394-7,055)
Возраст дебюта реакции (M±Sd; Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ])	21,73±19,42; 22,5 [10,2; 36,3]		-
Время развития реакции (ч.) в зависимости от способа применения ЛП:			
Перорально	1,91		-
В/м	0,52		-
Количество реакций (M; max)	3,4; >40		-
1 реакция, n/%	16/12,6		-
>1 реакции, n/%	111/87,4		-
Атопия, n/%	15/37,5	25/28,7	2,088 (0,958-4,553)
Клиника, n/%			
АО	25/62,5	39/50,7	2,083* (1,025-4,235)
Крапивница	7/17,5	32/36,8	0,414 (0,167-1,027)
Крапивница/АО	8/20,0	23/26,4	0,761 (0,312-1,861)
Крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия)	5/12,5	10/12,9	1,175 (0,377-3,658)
НПВП-триггер, n/%			
Метамизол	25/62,5	52/67,5	1,144 (0,649-2,017)
Ацетилсалициловая кислота	19/47,5	48/62,3	0,878 (0,478-1,613)
Производные пропионовой кислоты	23/57,5	40/52,0	1,438 (0,794-2,603)
Парацетамол	7/17,5	13/16,9	1,254 (0,481-3,267)
Производные гетероарил- уксусной кислоты	6/15,0	9/11,7	1,567 (0,539-4,554)
НПВП (название неизвестно)	3/7,5	10/13,0	0,675 (0,181-2,519)
Нимесулид	0	7/9,1	-

Таблица 18 (окончание)

Показатель	НЛГКА (n=127)		OR (CI 95%)
	Дети (n=40)	Взр. (n=87)	
Производные фенилуксусной кислоты	0	7/9,1	-
Оксикамы	0	3/3,9	-
Производные индолуксусной кислоты	0	1/3,9	-

\* – показатель OR клинически значим

Условные обозначения: М – среднее значение, max – максимальное количество реакций, Me – медиана, Q<sub>1</sub> – нижняя квартиль, Q<sub>3</sub> – верхняя квартиль, Sd – стандартное отклонение.

Сокращения: n – количество пациентов, АО – ангиоотек, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таким образом, соотношение женщин и мужчин при НЛГКА составляет 2,5:1. Me возраста дебюта реакции – 22,5 года. У мальчиков риск развития НЛГКА к НПВП в 3 раза выше, чем у девочек (OR 3,136 (CI 95% 1,394-7,055)), чем у мужчин (OR 3,136 (CI 95% 1,394-7,055)). У детей риск развития АО при НЛГКА к НПВП достоверно выше, чем у взрослых.

Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотека и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) (НЛГКА) подразделена на 2 подгруппы: с сопутствующей рецидивирующей крапивницей (НЛГКА+К) (n=67) или без нее (НЛГКА-К) (n=60).

➤ Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотека и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) с сопутствующей рецидивирующей крапивницей (НЛГКА+К) выявлена у 67 пациентов (женщин – 51, мужчин – 16, соотношение 3,2:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП – 25,41±15,8 лет (минимальный возраст – 0,5 лет,

максимальный – 67), Me – 30,5, Q<sub>1</sub> – 9,8, Q<sub>3</sub> – 33,8); дети (0-17 лет) – 23 (34,3%) (девочек – 11, мальчиков – 12, соотношение 1:0,9), 18 лет и старше – 44 (65,7%) (женщин – 40, мужчин – 4, соотношение 10:1) (18-30 лет – 15 пациентов (женщин – 10, мужчин – 4), 31-40 лет – 15 женщин, 41-50 лет – 7 женщин, 51-60 лет – 5 женщин, старше 60 лет – 3 женщины) (рис. 29). У женщин возраст дебюта реакции при НЛГКА+К старше (Me – 32,0 лет) по сравнению с мужчинами (Me – 16,0 лет) (p<0,01, U-тест) (рис. 30).

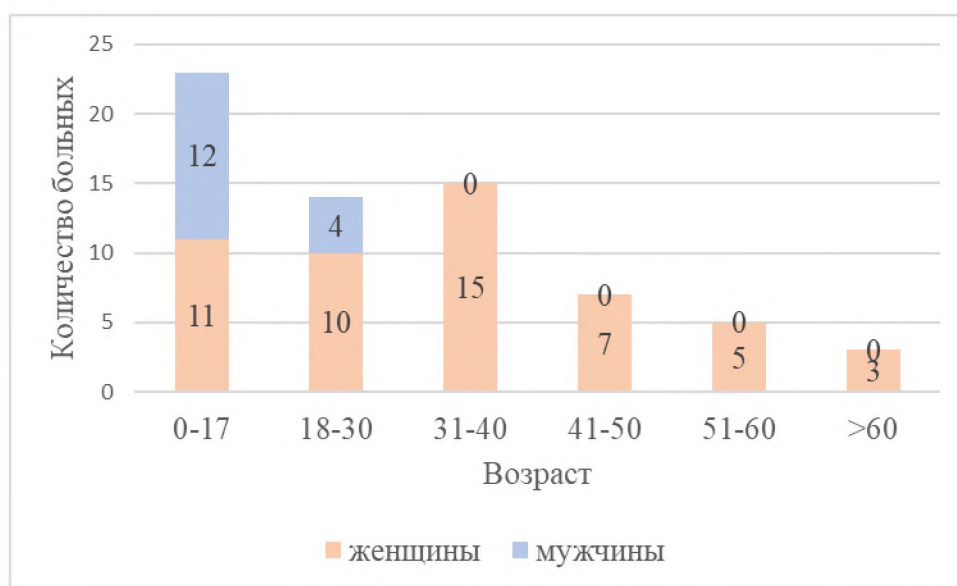


Рисунок 29. Распределение по полу и возрасту пациентов с НЛГКА+К (n=67)

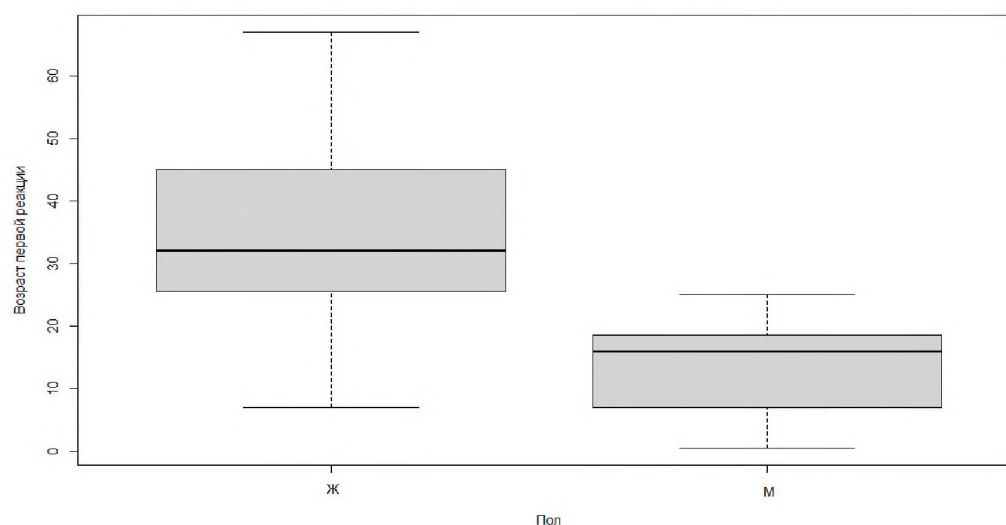


Рисунок 30. Возраст дебюта НЛГКА+К у женщин (n=51) и мужчин (n=16) (p<0,01, U-тест)



У женщин возраст дебюта реакции при НЛГКА+К старше (Me – 32,0 лет) по сравнению с мужчинами (Me – 16,0 лет) ( $p < 0,01$ , U-тест) (рис. 30).

У 67 пациентов было более 197 реакций (1 реакция – у 11 пациентов, 2 – у 18, 3 – у 7, 4 – у 5, 5 – у 2, 6 – у 3, 10 – у 1, более 3 – у 4, более 5 – у 9, более 10 – у 1), то есть одна реакция была только у 16,4%, а более 1 – у 83,6%.

Среднее время развития реакции после: перорального применения – 1,92 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 10 часов): в 58,9% случаев реакция развивалась через 10-30 минут, в 19,6% – через 1-3 часа, в 8,9% – через 4-8 часов, в 5,4% – через 10 часов и более, в 5,4% – через 3-9 минут; в/м – 0,6 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 3 часа): в 40% – через 3 минуты, в 40% – через 10-15 минут, в 20% – через 1 час и более. НЛГКА+К после перорального применения развивалась в 3,2 раза медленнее, чем при в/м ( $p < 0,01$ , U-тест).

Сопутствующая крапивница до НЛГКА к НПВП была отмечена у 42 пациентов (66,7%) (женщины – 30, мужчины – 12), после – у 21 (33,3%) (женщины – 17, мужчины – 4), неизвестно – у 4 женщин. Таким образом, сопутствующая крапивница до развития ЛГ к НПВП возникала в 2 раза чаще, чем развитие крапивницы на фоне существующей ЛГ к НПВП.

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 22 (33,9%) пациентов (у 9 (42,9%) детей (у 12 сенсibilизации не выявлено, у 2 неизвестно), у 13 (29,6%) взрослых (у 31 сенсibilизации не выявлено)). Сенсibilизации к эпидермальным аллергенам отмечена у 9 пациентов, к пыльцевым аллергенам – у 9, к клещам домашней пыли – у 8, к грибковым аллергенам – у 1, к яду перепончатокрылых – у 1. Подтверждена пищевая аллергия на креветки у 1 пациента.

Клинические проявления первой реакции НЛГКА+К у детей ( $n=23$ ) (АО – 12 пациентов, крапивница – 5, крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – 5, крапивница/АО – 4), у взрослых ( $n=44$ ) (крапивница – 20, крапивница/АО – 15, АО – 7, крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – 4). В дальнейшем повторные реакции проявлялись в виде АО (первая реакция – крапивница) у 1 ребенка и 8 взрослых, АО (первая реакция – крапивница/АО в сочетании с абдоминальным

синдромом/гипотонией (анафилаксия)) – у 2 взрослых, крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия (первая реакция – АО) – у 1 взрослого, крапивницей (первая реакция – АО) – у 1 взрослого. Таким образом, клинические проявления НЛГКА+К у детей: АО – 13 пациентов (56,5%), крапивница – 5 (21,7%), крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – 5 (21,7%), крапивница/АО – 4 (17,4%); у взрослых: крапивница – 21 (47,7%), АО – 16 (36,4%), крапивница\АО – 15 (34,1%), крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – 4 (9,1%) (рис. 31).

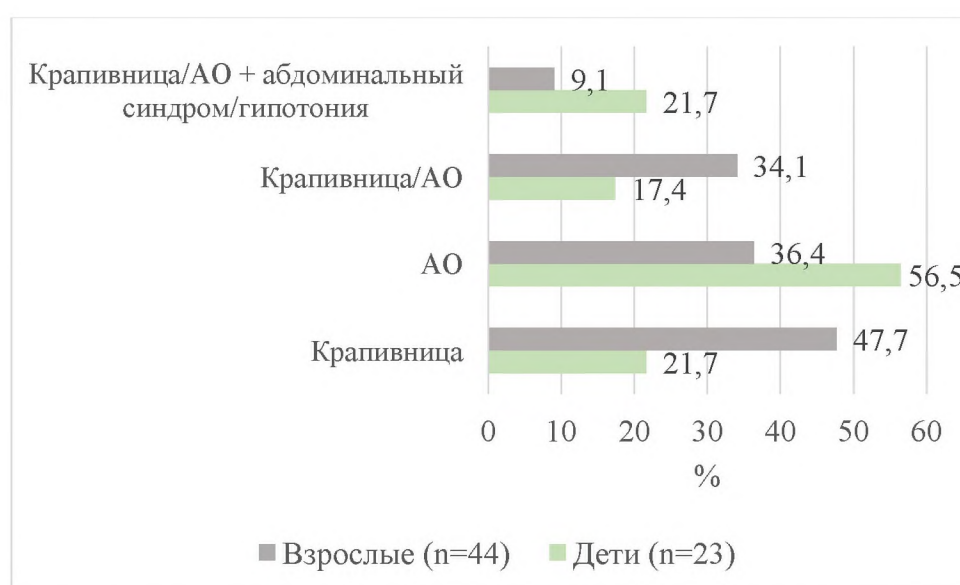


Рисунок 31. Клинические проявления НЛГКА+К к НПВП (n=67)

Причинно-значимые НПВП, вызывающие НЛГКА+К: метамизол – 41 (61,2%) пациент, производные пропионовой кислоты – 30 (44,7%), АСК – 27 (40,3%), парацетамол – 10 (14,9%), НПВП название неизвестно – 8 (12,0%), производные гетероарил-уксусной кислоты – 6 (9,0%), нимесулид – 3 (4,5%), производные фенилуксусной кислоты – 2 (3,0%), оксикамы (лорноскикам) – 1 (1,5%) (рис. 32).

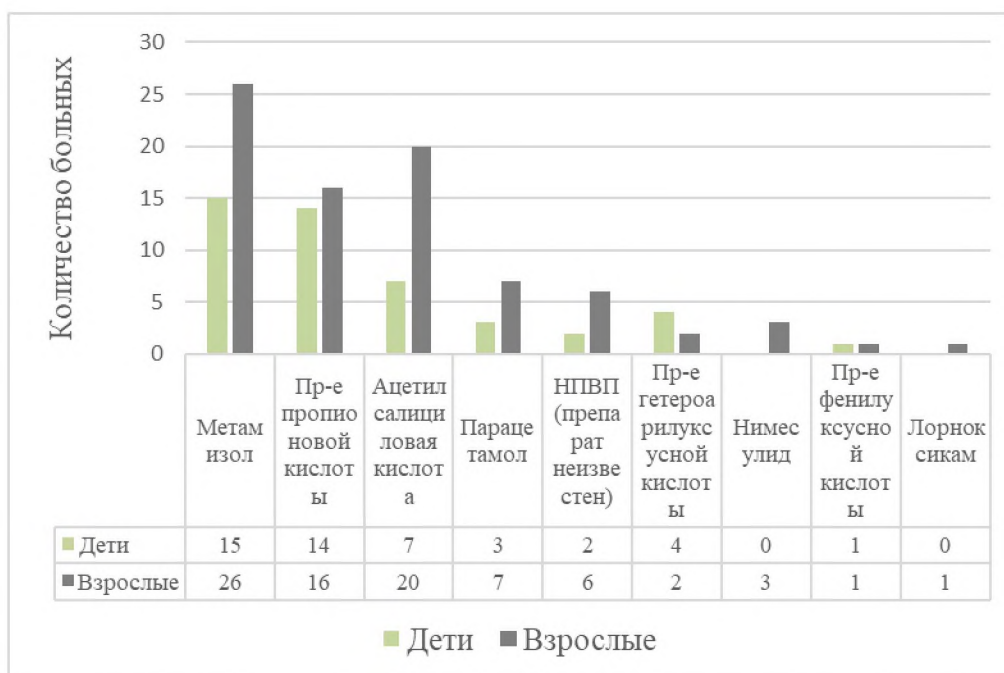


Рисунок 32. Причинно-значимые НПВП при НЛГКА+К (n=67)

ПДТ проведен с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) и парацетамолом. ПДТ с целекоксибом – у всех пациентов отрицательный (n=31); с мелоксикамом – у 29 пациентов отрицательный, у 1 – положительный, у 1 – сомнительный; с нимесулидом – у 29 – отрицательный, у 2 – сомнительный; с парацетамолом – у всех отрицательный (n=35). Таким образом, при НЛГКА+К после ПДТ (если парацетамол или нимесулид были причинно-значимыми ЛП, то с ними ПДТ не проводили) ЛГ к коксибам и парацетамолу не отмечена ни в одном случае, к мелоксикаму и нимесулиду – в 6,4%. Но следует учитывать, что парацетамол был вероятной причиной НЛГКА+К в 14,9% случаев, нимесулид – в 4,5%, лорноксикам – в 1,5%. У пациентов с НЛГКА+К выявлена ЛА на другие группы ЛП (n=5): 1 – крапивница на йопромид, 1 – крапивница на цефтриаксон, 1 – МПЭ на йодиксанол, 1 – МПЭ на аминопенициллины, 1 – КАД на кетопрофен.

➤ Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотека и крапивницы/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксии) без сопутствующей рецидивирующей крапивницы (НЛГКА-К) выявлена у 60 пациентов

(женщин – 40, мужчин – 20, соотношение 2:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $26,33 \pm 24,96$  лет (минимальный возраст – 3, максимальный – 86), Me – 20,5,  $Q_1$  – 10,5,  $Q_3$  – 38,8); дети (0-17 лет) – 17 (29,5%) (девочек – 11, мальчиков – 6, соотношение 1,8:1), 18 лет и старше – 43 (71,7%) (женщин – 29, мужчин – 14, соотношение 2,1:1) (18-30 лет – 20 пациентов (женщин – 12, мужчин – 8), 31-40 лет – 11 (женщин - 8, мужчин - 3), 41-50 лет – 8 (женщин – 6, мужчин – 2), 51-60 лет – 2 (женщина – 1, мужчина – 1), старше 60 лет – 2 женщины) (рис. 33).

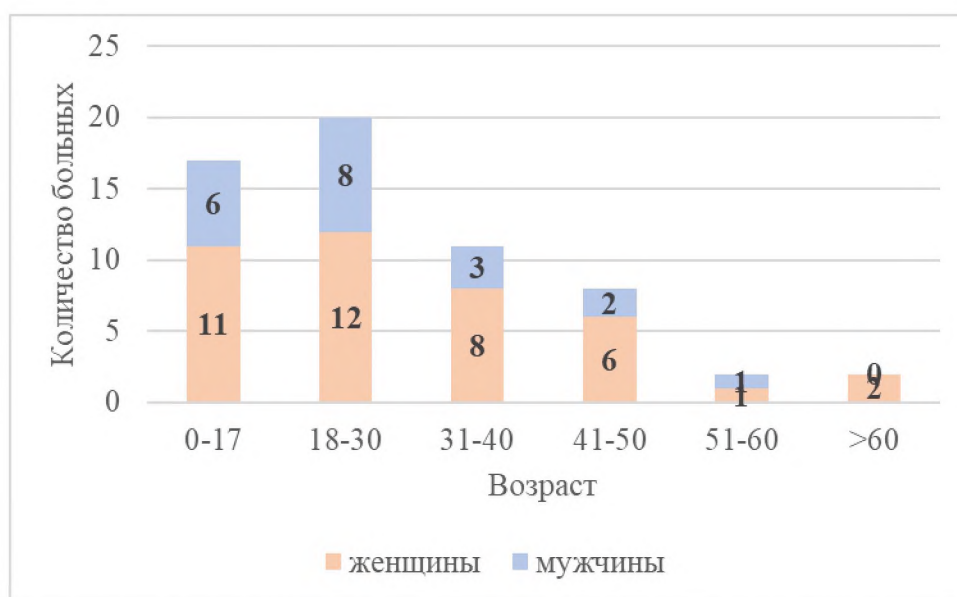


Рисунок 33. Распределение по полу и возрасту пациентов с НЛГКА-К (n=60)

Таким образом, НЛГКА-К развивается достоверно чаще у женщин, чем у мужчин (OR 1,722 (CI 95% 1,007-2,946). Статистически значимой разницы в возрасте дебюта НЛГКА-К у женщин (Me – 27,0) и мужчин (Me – 24,0) не выявлено ( $p > 0,05$ , U-тест) (рис. 34).

У 60 пациентов было более 231 реакции (1 реакция – у 5 пациентов, 2 – у 11, 3 – у 18, 4 – у 8, 5 – у 1, 6 – у 1, более 1 – у 6, более 3 – у 7, более 5 – у 4, более 10 – у 2, более 40 – у 1), то есть одна реакция была только у 8%, а более 1 – у 92%.

Среднее время развития реакции после: перорального применения – 1,22 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 10 часов): в 53,5% случаев реакция развивалась через 10-30 минут, в 19,6% – через 1-3 часа, в 14,3% – через 3-5 минут, в

8,9% – через 4-8 часов, в 3,6% – через 10 часов и более; в/м – 0,5 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 1 час). НЛГКА-К после перорального применения развивалась в 2,4 раза медленнее, чем при в/м ( $p < 0,05$ , U-тест).

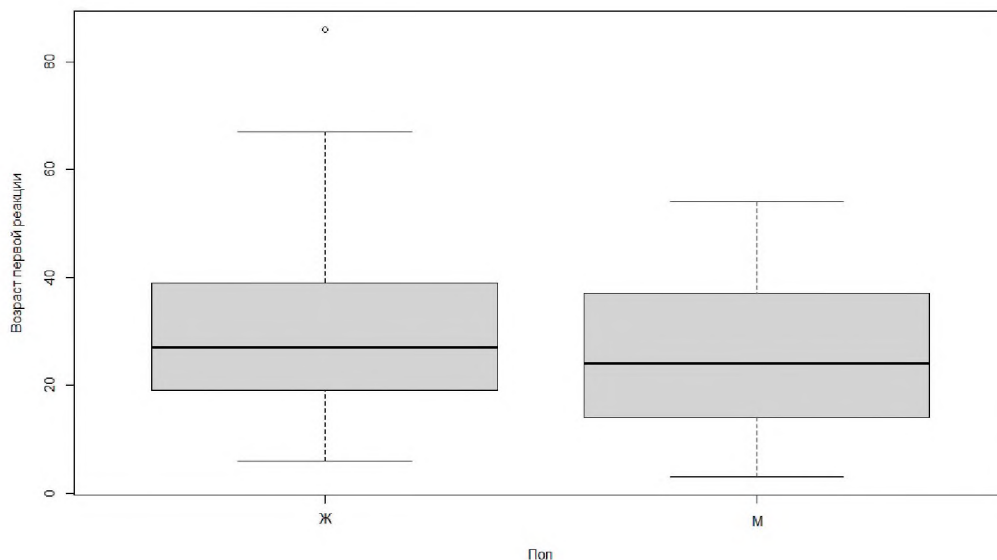


Рисунок 34. Возраст дебюта НЛГКА-К у женщин (n=40) и мужчин (n=20) ( $p > 0,05$ , U-тест)

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 18 (31,7%) пациентов: у 6 (33,3%) детей (у 12 нет), у 12 (30%) взрослых (у 28 нет, у 3 неизвестно). Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам отмечена у 14 пациентов, к клещам домашней пыли – у 6, к эпидермальным аллергенам – у 5, к грибковым аллергенам – у 2, к яду перепончатокрылых – у 1.

Клинические проявления первой реакции НЛГКА-К у детей (n=17) (АО – 12 пациентов, крапивница/АО – 4, крапивница – 1), у взрослых (n=43) (АО – 22 пациента, крапивница/АО – 9, крапивница – 7, крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – 5). В дальнейшем у 2 пациентов повторная реакция проявлялась крапивницей/АО (первая – крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия)), у 1 ребенка и 1 взрослого – крапивницей (первая реакция АО), у 1 – крапивницей (первая реакция – крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия)), у 1 АО (первая реакция – крапивница), у 1 – крапивница/АО в

сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) (первая реакция – АО). Таким образом, клинические проявления НЛГКА-К у детей: АО – 12 пациентов (70,6%), крапивница/АО – 4 (57,1%), крапивница – 2 (11,8%), у взрослых: АО – 23 (53,5%), крапивница\АО – 11 (25,6%), крапивница – 8 (18,6%), крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – 6 (14,0%) (рис. 35).

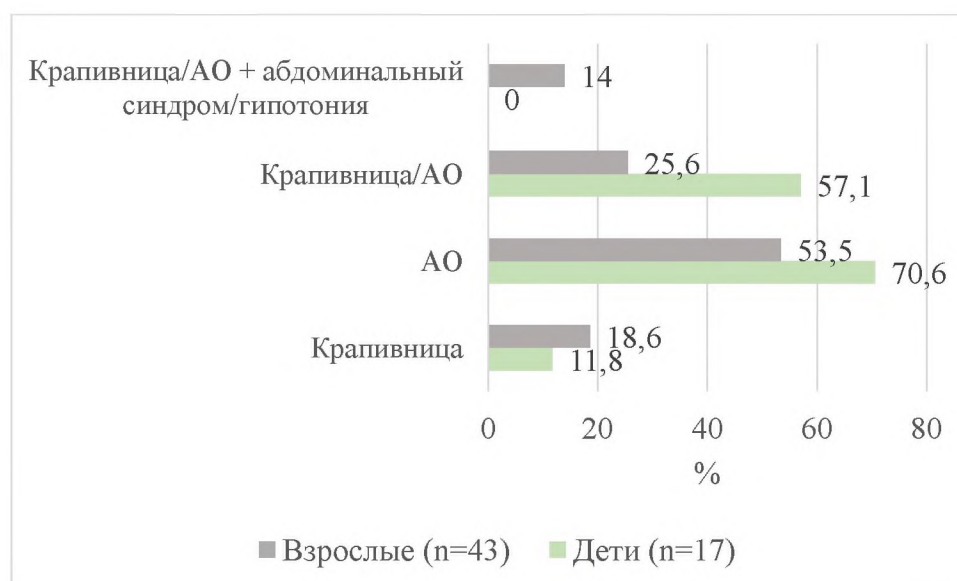


Рисунок 35. Клинические проявления НЛГКА-К к НПВП (n=60)

Причинно-значимые НПВП, вызывающие НЛГКА-К: АСК – 40 (66,7%) пациентов, метамизол – 36 (60,0%), производные пропионовой кислоты – 33 (55%), парацетамол – 10 (16,7%), производные гетероарил-уксусной кислоты – 9 (15%), производные фенилуксусной кислоты – 5 (8,3%), НПВП неизвестное – 5 (8,3%), нимесулид – 4 (6,7%), оксикамы (мелоксикам) – 2 (3,3%), производное индолуксусной кислоты – 1 (1,7%) (рис. 36).

ПДТ проведен с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) и парацетамолом. ПДТ с целекоксибом – у всех пациентов отрицательный (n=32); с мелоксикамом – у 31 пациента отрицательный, у 1 – положительный; с нимесулидом – у 30 – отрицательный, у 1 – положительный; с парацетамолом – у 39 отрицательный, у 1 –

положительный). Таким образом, при НЛГКА-К после ПДТ (если парацетамол, мелоксикам или нимесулид были причинно-значимыми ЛП, то с ними ПДТ не проводили) ЛГ к косибам не отмечена ни в одном случае, к мелоксикаму – в 3,1%, нимесулида – в 3,2%, к парацетамолу – в 2,5%. Но следует учитывать, что парацетамол был причиной НЛГКА-К в 16,7% случаев, нимесулид – в 6,7% случаев, мелоксикам – в 3,3%.

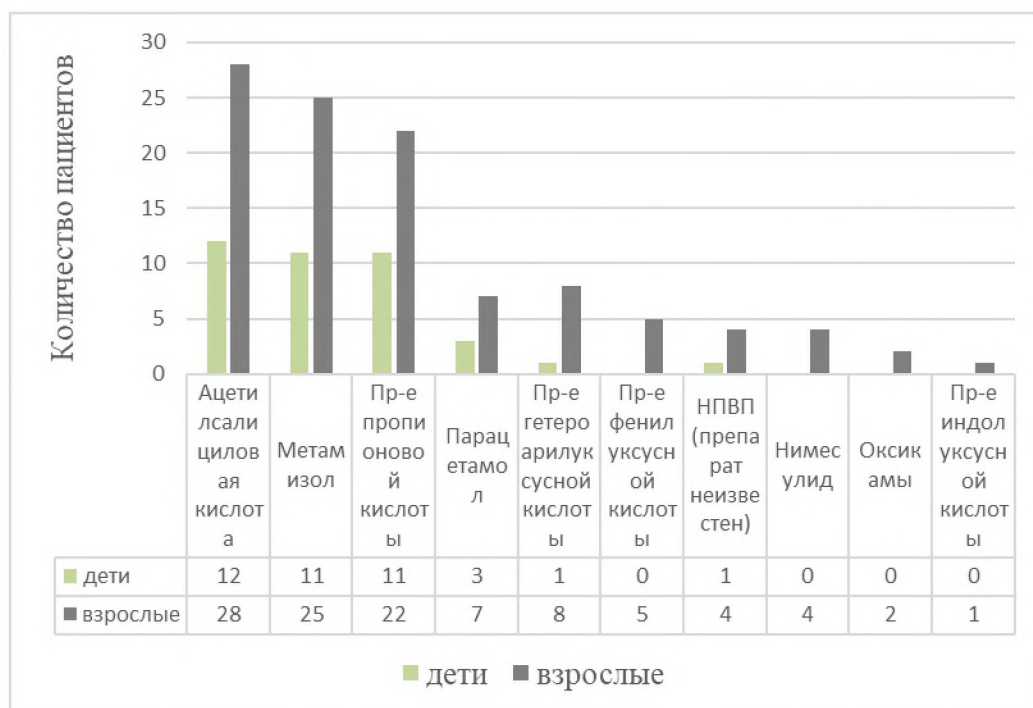


Рисунок 36. Причинно-значимые НПВП при НЛГКА-К (n=60)

У пациентов с НЛГКА-К выявлена ЛА на другие группы ЛП (n=6): 2 пациента – крапивница на йРКС (1 – натрия амидотризоат, 1 – йомепрол), 1 – анафилаксия на введение натрия амидотризоата, 1 – ЛАЗТ на аминопенициллины, 1 – экзантема на введение вакцины (эпиваккорона), 1 – ФЛЭ на сульфаниламиды. У 1 пациентки выявлен системный мастоцитоз.

В таблице 19 суммированы данные по характеристике пациентов с НЛГКА+К и НЛГКА-К.

Таблица 19 – Характеристика пациентов с НЛГКА к НПВП с и без сопутствующей крапивницы (n=127)

Показатель	НЛГКА+К (n=67)		НЛГКА-К (n=60)		OR (CI 95%) Дети	OR (CI 95%) Взрослые
	Дети (n=23)	Взр. (n=44)	Дети (n=17)	Взр. (n=43)		
Пол, n/%						
Женский	11/47,8	40/90,9	11/64,7	29/67,4	0,5 (0,138-1,813)	4,828* (1,440-16,184)
Мужской	12/52,2	4/9,1	6/35,3	14/32,6	2,0 (0,552-7,251)	0,207* (0,062-0,694)
Возраст дебюта реакции (M±Sd; Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ])	17,13±13,88; 30,5 [9,8; 33,8]		26,33±24,96; 20,5 [10,5; 38,8]		P>0,05**	
Время развития реакции (ч.) в зависимости от способа применения ЛП:						
Перорально	2,47		1,22		P>0,05***	
В/м	0,6		0,5		P>0,05***	
1 реакция, n/%	11/16,4		5/8,3		2,161 (0,704-6,627)	
>1 реакции, n/%	56/83,6		55/91,7		0,463 (0,151-1,419)	
Атопия, n/%	9/39,1	13/29,6	6/35,3	12/27,9	1,179 (0,321-4,326)	1,083 (0,428-2,744)
Клиника, n/%						
АО	13/56,5	16/36,4	12/70,6	23/53,5	0,464 (0,135-1,600)	0,435* (0,193-0,978)
Крапивница	5/21,7	21/47,7	2/11,8	11/25,6	0,180 (0,032-1,003)	2,018 (0,851-4,786)
Крапивница/АО	4/17,4	15/34,1	4/23,5	8/18,6	0,609 (0,131-2,831)	1,829 (0,699-4,789)
Крапивница/АО + абдоминальный синдром/ гипотония (анафилаксия)	5/21,7	4/6,8	0	6/14,0	-	0,538 (0,143-2,034)



Таблица 19 (окончание)

Показатель	НЛГКА+К (n=67)		НЛГКА-К (n=60)		OR (CI 95%) Дети	OR (CI 95%) Взрослые
	Дети (n=23)	Взр. (n=44)	Дети (n=17)	Взр. (n=43)		
НПВП-триггер, n/%						
Метамизол	14/60,9	27/61,4	11/64,7	25/58,1	1,150 (0,449- 2,945)	1,562 (0,822- 2,968)
Ацетилсалици- ловая кислота	7/30,4	20/45,5	12/70,6	28/65,1	0,414 (0,144- 1,190)	0,884 (0,456- 1,716)
Производные пропионовой кислоты	12/52,2	18/40,9	11/64,7	22/51,2	0,926 (0,354- 2,419)	1,057 (0,524- 2,134)
Производные гетероарил- уксусной кислоты	5/21,7	1/2,3	1/5,9	8/18,6	4,750 (0,530- 42,548)	0,155 (0,019- 1,269)
Нимесулид	0	3/6,8	0	4/9,3	-	0,956 (0,208- 4,396)
Производные фенилуксусной кислоты	1/4,4	1/2,3	0	5/11,6)	-	0,246 (0,028- 2,151)
Оксикамы	0	1/2,3	0	2/4,7	-	0,634 (0,057- 7,116)
Производные индолуксусной кислоты	0	0	0	1/2,3	-	-
НПВП (название неизвестно)	2/8,7	6/13,6	1/5,9	4/9,3	1,767 (0,154- 20,275)	1,987 (0,542- 7,286)
Парацетамол	4/17,4	6/13,6	3/17,7	7/16,3	1,171 (0,245- 5,585)	1,102 (0,356- 3,413)

\* – показатель OR клинически значим, \*\* – критерий Вилкоксона, \*\*\* – U-критерий Манна-Уитни (U-тест).

Условные обозначения: М – среднее значение, Me – медиана, Q<sub>1</sub> – нижняя квартиль, Q<sub>3</sub> – верхняя квартиль, Sd – стандартное отклонение.

Сокращения: n – количество пациентов, АО – ангиоотек, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таким образом, соотношение женщин и мужчин при НЛГКА+К – 3,2:1, при НЛГКА-К – 2:1. Статистически значимой разницы в возрасте дебюта реакции на НПВП между НЛГКА+К и НЛГКА-К не выявлено. Возраст дебюта НЛГКА+К у женщин позже (Me – 32,0 года), чем у мужчин (Me – 16,0 лет) ( $p < 0,01$ , U-тест). При НЛГКА-К статистически достоверной разницы в возрасте дебюта у мужчин и женщин не выявлено. У мужчин дебют НЛГКА+К (Me – 16,0 лет) раньше, чем НЛГКА-К (Me – 24,0 лет) ( $p = 0,01$ , U-тест) (рис. 37). У женщин дебют НЛГКА+К (Me – 32,0 года) позже, чем НЛГКА-К (Me – 27,0 лет) (статистически недостоверно:  $p > 0,05$ , U-тест) (рис. 38). У женщин НЛГКА+К встречается достоверно чаще (в 4,8 раза), чем НЛГКА-К, а у мужчин НЛГКА-К встречается достоверно чаще (в 4,8 раза), чем НЛГКА+К. У детей такой тенденции не отмечено. Повторные реакции отмечены в 83,6-91,7% случаев.

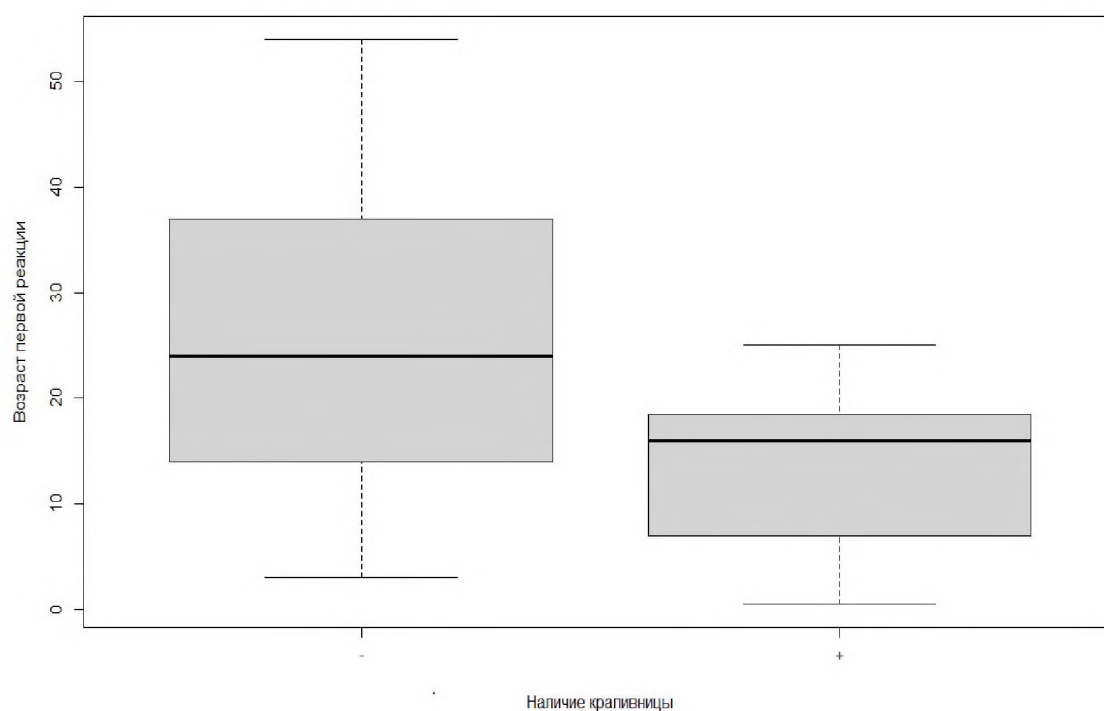


Рисунок 37. Возраст дебюта реакции у мужчин с НЛГКА-К (n=20), НЛГКА+К (n=16) ( $p = 0,01$ , U-тест)

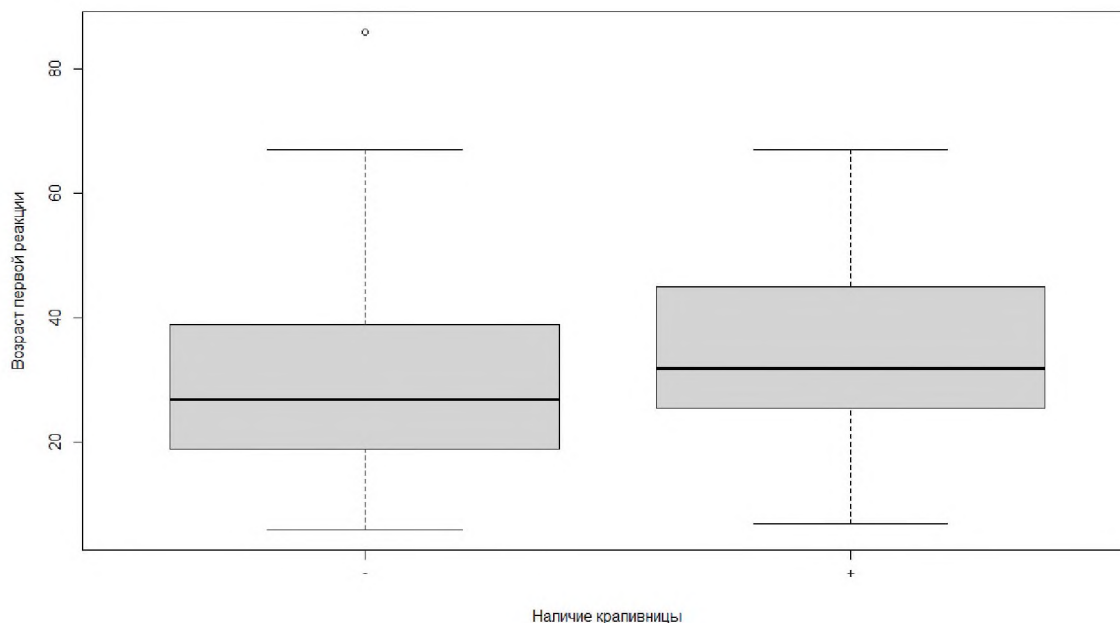


Рисунок 38. Возраст дебюта реакции у женщин с НЛГКА-К (n=40), НЛГКА+К (n=51) ( $p>0,05$ , U-тест)

Реакция после перорального приема НПВП при НЛГКА+К развивается медленнее в 3,2 раза медленнее, чем при в/м введении, при НЛГКА-К – в 2,4 раза. Более чем в 50% случаев (в среднем в 56,2%) после перорального приема реакция развивается через 10-30 минут. Обращает на себя внимание, что при НЛГКА в среднем 4,5% случаев реакция развивается более, чем через 10 часов после перорального приема НПВП. Статистически достоверной разницы во времени развития реакции после приема ЛП в обеих группах не выявлено. У детей в обеих группах основным клиническим проявлением НЛГКА является АО, у взрослых – при НЛГКА+К – крапивница, а при НЛГКА-К – АО. При этом риск развития АО у взрослых достоверно ниже в группе НЛГКА-К.

У детей и у взрослых в обеих группах основными причинно-значимыми НПВП являются пиразолоны, АСК и производные пропионовой кислоты. Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в группах НЛГКА+К и НЛГКА-К встречается примерно в одинаковом проценте случаев как у детей (35,3-39,1%), так и у взрослых (27,9-29,6%). Переносимость коксибов составляет 100%, нимесулида – в среднем в 94,4%

(при НЛГКА+К в 95,5%, при НЛГКА-К в 93,3%), мелоксикама – в среднем в 97,6% (при НЛГКА+К в 98,5%, при НЛГКА-К в 96,7%), парацетамола – в среднем 84,2% (при НЛГКА+К в 85,1%, при НЛГКА-К в 83,3%).

○ Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (НЛГ) к НПВП в виде ринореи/бронхоспазма (НЛГР) отмечена у 41 пациента (женщин – 32, мужчин – 9, соотношение 3,6:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $37,42 \pm 11,08$  лет (минимальный возраст – 17 лет, максимальный – 58), Me – 37,0, Q<sub>1</sub> – 29,0, Q<sub>3</sub> – 46,5). Распределение по возрастным группам: 17 лет – одна пациентка, 18-30 лет – 11 пациентов (женщин – 7, мужчин – 4), 31-40 лет – 15 (женщин - 11, мужчин - 4), 41-50 лет – 9 (женщин – 8, мужчин – 1), 51-60 лет – 5 женщин (рис. 39).

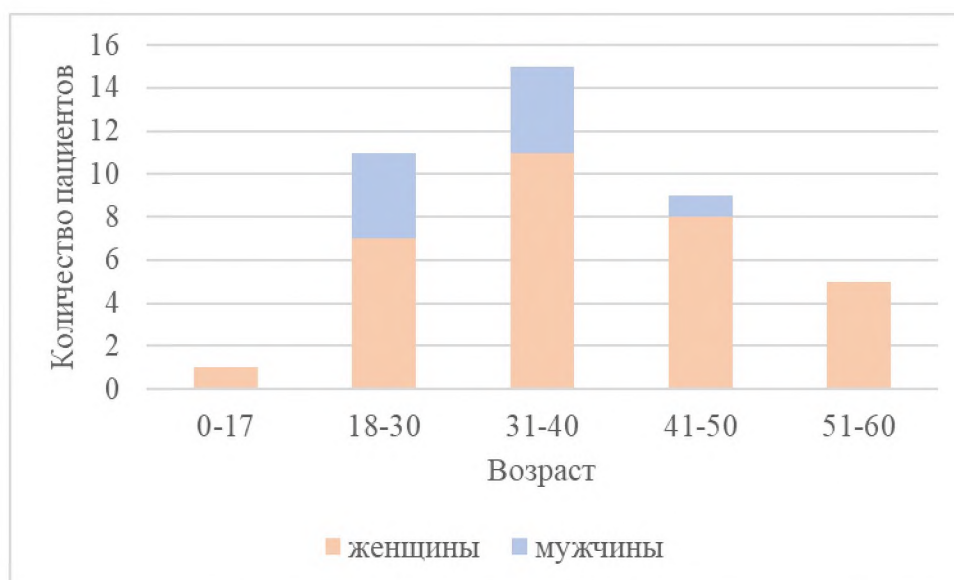


Рисунок 39. Распределение по полу и возрасту пациентов с НЛГР (n=41)

У 41 пациента было более 142 реакций (1 реакция – у 3 пациентов, 2 – у 12, 3 – у 9, 4 – у 1, более 1 – у 2, более 3 – у 6, более 4 – 2, более 5 – у 9, более 10 – у 2), то есть одна реакция была только у 7,1%, а более 1 – у 92,9%.

Среднее время развития реакции после перорального применения – 0,9 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 3 часа): в 50,0% случаев реакция развивалась через 10-30 минут, в 28,6% – через 1-3 часа, в 21,4% – через 3-5 минут.

Клинически НЛГР проявлялась бронхоспазмом у 37 пациентов, ринитом – у 4.

Причинно-значимые НПВП, вызывающие НЛГР: метамизол – 25 (61,0%) пациентов, производные пропионовой кислоты – 20 (48,8%), АСК – 19 (46,3%), НПВП неизвестное – 7 (17,1%), производные фенилуксусной кислоты – 6 (14,6%), производные гетероарил-уксусной кислоты – 5 (12,2%), парацетамол – 4 (9,8%), производное индолуксусной кислоты – 2 (4,9%) нимесулид – 1 (2,4%), коксибы – 1 (2,4%) (рис. 40).

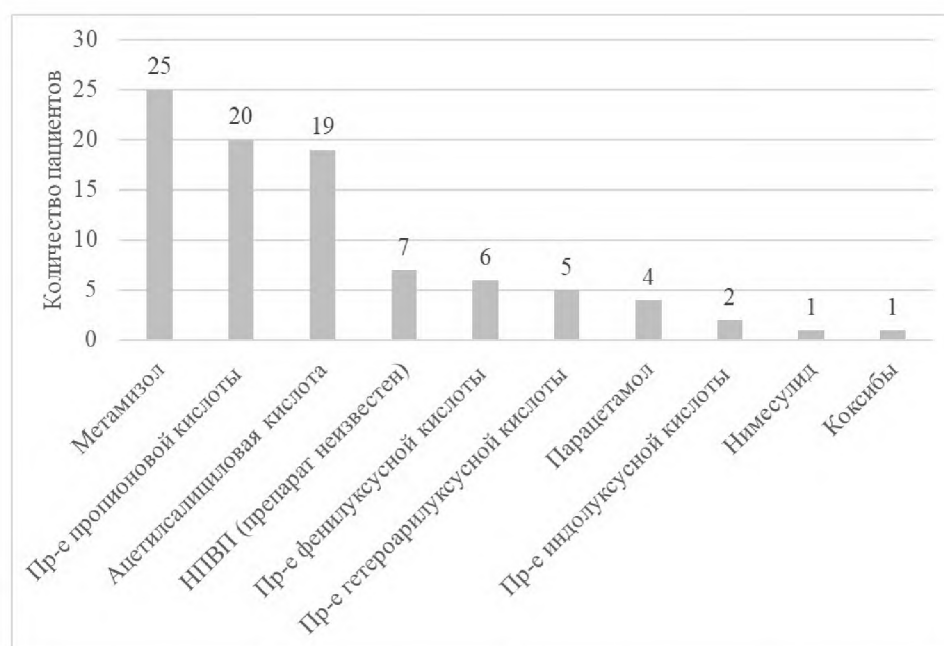


Рисунок 40. Причинно-значимые НПВП при НЛГР (n=41)

Сопутствующая бронхиальная астма и полипозный риносинусит – у 38 пациентов, бронхиальная астма – у 2, полипозный риносинусит – у 1; крапивница – у 4. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 8 (22,9%) пациентов, у 27 – нет, у 6 – неизвестно. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам отмечена у 7 пациентов, к клещам домашней пыли – у 3, к эпидермальным аллергенам – у 2.

ПДТ проведен с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) и парацетамолом. ПДТ с целекоксибом – у всех пациентов отрицательный (n=15); с мелоксикамом – у 15

пациентов отрицательный, у 1 – положительный; с нимесулидом – у 14 – отрицательный, у 1 – положительный; с парацетамолом – у всех пациентов отрицательный (n=15). Таким образом, при НЛГР после ПДТ (если парацетамол, нимесулид или целекоксиб были причинно-значимыми ЛП, то с ними ПДТ не проводили) ЛГ к коксибам и парацетамолу не выявлена ни в одном случае, к мелоксикаму – в 6,6%, к нимесулиду – в 6,7%. Но, следует учитывать, что парацетамол был причиной НЛГР в 9,8% случаев, нимесулид – в 2,4%, коксибы - в 2,4%.

○ Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (НЛГ) к НПВП в виде крапивницы/ангиоотека и ринореи/бронхоспазма (НЛГКАР) выявлены у 15 пациентов (женщин – 12, мужчин – 3, соотношение 4:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $31,8 \pm 13,85$  лет (минимальный возраст – 11, максимальный – 50), Me – 30,0, Q<sub>1</sub> – 18,5, Q<sub>3</sub> – 45,0); дети (0-17 лет) – 3 (девочки – 2, мальчик – 1), взрослые – 12 пациента (женщин – 10, мужчин – 2): 18-30 лет – женщины – 4, мужчина – 1), 31-40 лет – 2 женщины, 41-50 лет – 5 (женщин – 4, мужчина – 1) (рис. 41).

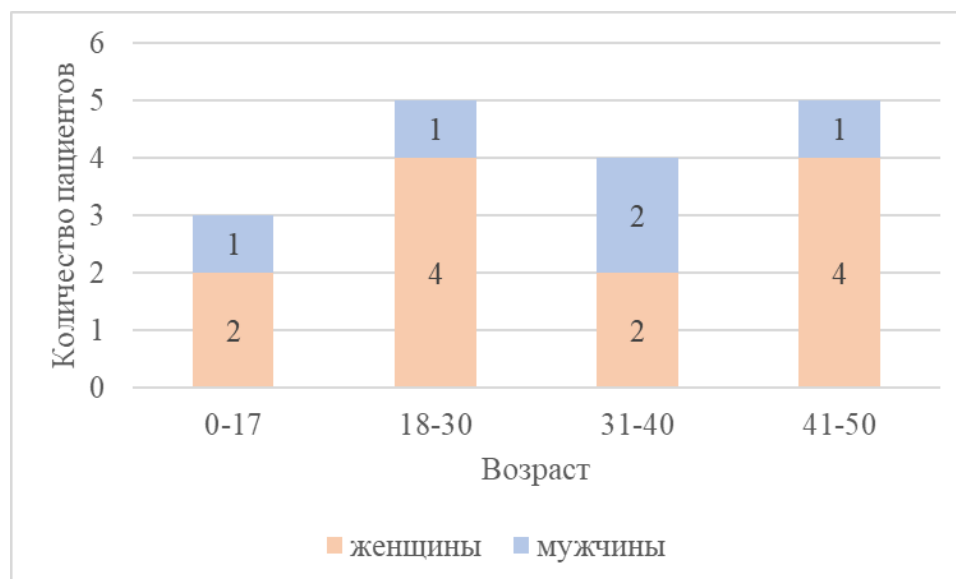


Рисунок 41. Распределение по полу и возрасту пациентов с НЛГКАР (n=15)

Клинические проявления НЛГКАР в виде крапивницы/АО + ринит/бронхоспазм (n=12), один эпизод – АО, другой – ринит/бронхоспазм (n=2), один эпизод – бронхоспазм, другой – крапивница (n=1).

Причинно-значимые НПВП, вызывающие НЛГКАР: производные пропионовой кислоты – 9 (60%), метамизол – 9 (60%), АСК – 9 (60%), производные фенилуксусной кислоты – 5 (33,3%), производные гетероарил-уксусной кислоты – 4 (26,7%), парацетамол – 2 (13,3%), нимесулид – 2 (13,3%), оксикамы (мелоксикам) – 1 (6,7%), НПВП – 1 (6,7%), производное индолуксусной кислоты – 1 (6,7%) (рис. 42).

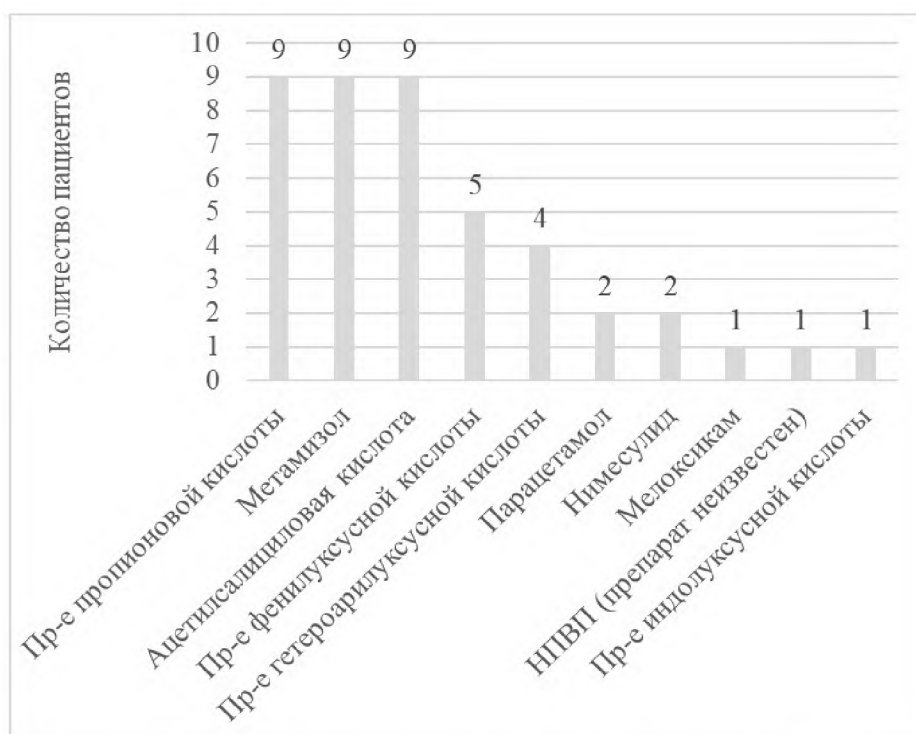


Рисунок 42. Причинно-значимые НПВП при НЛГКАР (n=15)

ПДТ с НПВП селективными ингибиторами (целекоксиб) или преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) и парацетамолом проведено 7 пациентам, у всех тесты отрицательные. Таким образом, при НЛГКАР после ПДТ (если парацетамол, нимесулид или мелоксикам были причинно-значимыми ЛП, то с ними ПДТ не проводили), переносимость коксибов, нимесулида, мелоксикама и парацетамола отмечена в 100% случаев. Но, следует учитывать, что

парацетамол был причиной НЛГКАР в 13,3% случаев, нимесулид – в 13,3%, мелоксикам – в 6,7%.

2. Аллергическая ЛГ к НПВП (лекарственная аллергия немедленного типа (ЛАНТ) отмечена у 39 пациентов (женщин – 29, мужчин – 10, соотношение 2,9:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $37,14 \pm 20,50$  лет (минимальный возраст – 3 года, максимальный – 80), Me – 42,0,  $Q_1$  – 14,0,  $Q_3$  – 45,5; дети (0-17 лет) – 6 (девочки – 4, мальчики – 2), взрослые – 33 пациента (женщин – 25, мужчин – 8, соотношение 3,1:1): 18-30 лет – 9 пациентов (женщин – 8, мужчин – 2), 31-40 лет – 8 (женщин – 6, мужчин – 2), 41-50 лет – 9 (женщин – 7, мужчин – 1), 51-60 лет – 3 (женщин – 2, мужчина – 1), старше 60 лет – 4 (женщин – 2, мужчин – 2) (рис. 43).

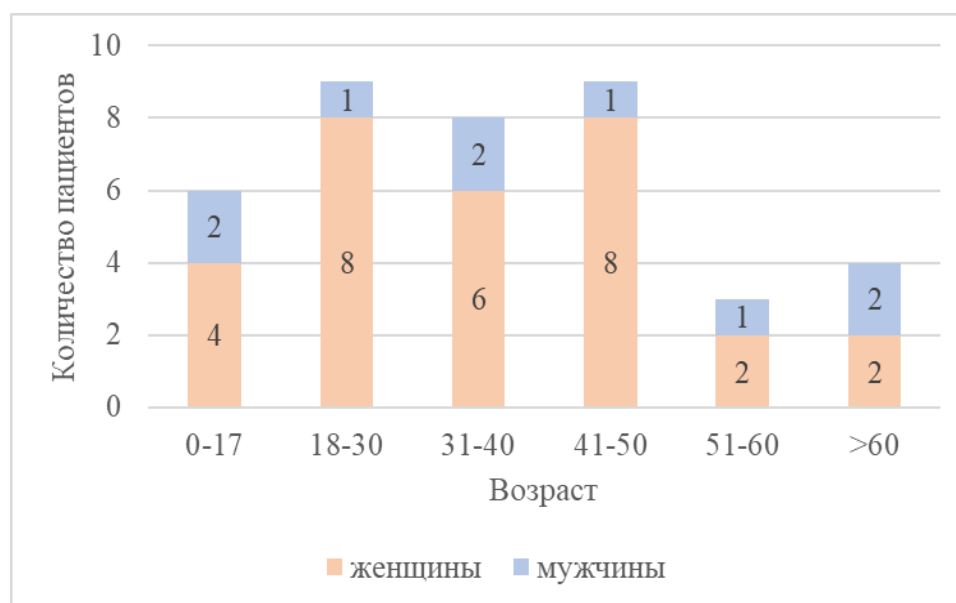


Рисунок 43. Распределение по полу и возрасту пациентов с ЛАНТ (n=39)

У 39 пациентов было более 77 (1 реакция – у 15 пациентов, 2 – у 16, 3 – у 6, 4 – у 2), то есть одна реакция была у 38,5%, а более 1 – у 61,5%.

Среднее время развития реакции после: перорального применения – 1,15 часа (минимальное время – 3 минуты, максимальное – 10 часов): в 47,8% случаев реакция развивалась через 10-30 минут, 30,4% – через 3-5 минут, в 8,7% – через 1-3 часа, в 4,4% – через 4-7 часов, в 8,7% – через 8-10 часов.



Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 7 (18,0%) пациентов: у 4 детей (у 2 нет), у 3 (10,4%) взрослых (у 29 нет, у 1 неизвестно). Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам отмечена у 5 пациентов, к клещам домашней пыли – у 3, к эпидермальным аллергенам – у 3.

Клинические проявления первой реакции ЛАНТ у детей (n=6) (АО – 3 пациентов, крапивница – 2, анафилаксия - 1), у взрослых (n=33) (анафилаксия – 12 пациентов (на метамизол – 8, оксикамы (мелоксикам, теноксикам) – 3, производное фенилуксусной кислоты (диклофенак) – 1), крапивница – 8, крапивница/АО – 7, АО – 6). В дальнейшем у 1 ребенка вторая реакция проявлялась крапивницей на парацетамол (первая – анафилаксия на метамизол). Таким образом, клинические проявления ЛАНТ у детей: АО – 3, крапивница – 3, анафилаксия – 1), у взрослых: анафилаксия – 12 пациентов, крапивница – 8, крапивница/АО – 7, АО – 6 (рис. 44).

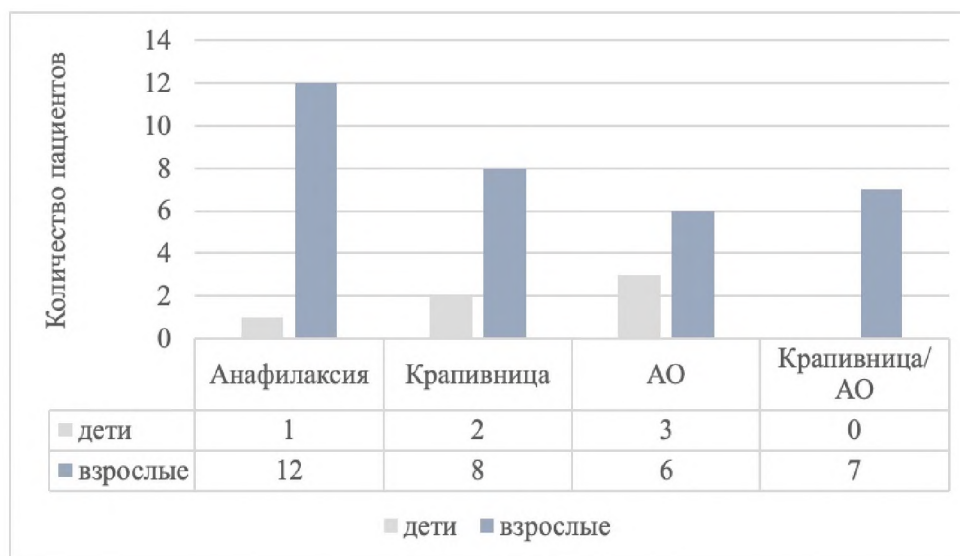


Рисунок 44. Клинические проявления ЛАНТ (n=39)

Причинно-значимые НПВП, вызывающие СЛГНТ: метамизол – 27 (69,2%) пациентов, оксикамы – 5 (12,8%), производные пропионовой кислоты – 4 (10,3%), парацетамол – 2 (5,1%), производные фенилуксусной кислоты – 1 (2,6%), производное индолуксусной кислоты – 1 (2,6%), нимесулид – 1 (2,6%) (рис. 45).

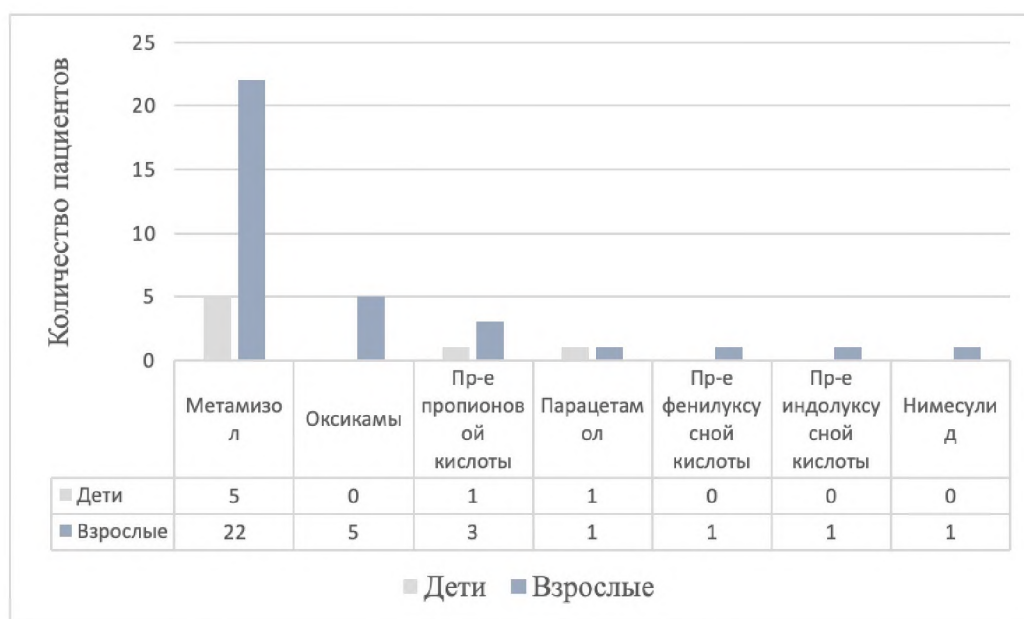


Рисунок 45. Причинно-значимые НПВП при ЛАНТ (n=39)

Все пациенты переносят НПВП неселективные ингибиторы ЦОГ2 из других химических подгрупп. ПДТ с причинно-значимым НПВП не проводилось из-за высокого риска развития реакций.

3. Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП (НЛГ)/аллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП (ЛАНТ) предположена у 15 пациентов (женщин – 12, мужчин – 3, соотношение 4:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $52 \pm 23,39$  лет (минимальный возраст – 4 года, максимальный – 66), Me – 65,0,  $Q_1$  – 25,0,  $Q_3$  – 65,5); дети (0-17 лет) – 4 (девочки – 2, мальчики – 2), взрослые - 11 пациентов (женщин – 10, мужчин – 1): 18-30 лет – 7 (женщин), 51-60 лет – 1 женщина, старше 60 лет – 3 (женщины – 2, мужчина – 1).

Количество реакций – 25 (1 реакция – у 7 пациентов, 2 – у 6, 3 – у 2), то есть одна реакция была у 46,7%, а более 1 – у 53,3%.

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 6 (40%) пациентов.

Клинические проявления первой реакции НЛГ/ЛАНТ у детей (n=4) (АО – 4 пациента), у взрослых (n=11) (АО – 4 пациента, анафилаксия – 3, крапивница/АО – 2, крапивница – 1). В дальнейшем у 1 пациента вторая реакция проявлялась

анафилаксией (первая – АО); у одной пациентки – вторая реакция – АО, третья – анафилаксия (первая крапивница). Таким образом, клинически НЛГ/СЛГ у детей проявляется АО (n=4), у взрослых: АО – 5 пациентов, анафилаксия – 5, крапивница/АО – 2, крапивница – 1.

Причинно-значимые НПВП, вызывающие НЛГ/ЛАНТ: производные пропионовой кислоты – 8 (53,3%), метамизол – 6 (40%), производные гетероарил-уксусной кислоты – 3 (20%), НПВП – 2 (13,3%), производные фенилуксусной кислоты – 1 (6,7%), производное индолуксусной кислоты – 1 (6,7%). У 3 пациентов ЛГ на две химически разные подгруппы НПВП: 2 – производные пропионовой и гетероарил-уксусной кислот, 1 – производные фенилуксусной и индолуксусной кислот – 1.

ПДТ с НПВП селективными или преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 проведено 7 пациентам, у всех тесты отрицательные. Однако, в данной группе больных неизвестна переносимость неселективных ингибиторов ЦОГ-2 другой химической подгруппы.

Обобщающие данные по клиническим проявлениям ЛГНТ, причинно-значимым НПВП представлены в таблице 20.

Таким образом, по нашим данным наиболее часто встречается неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (НЛГ) (70,9% случаев), среди этих реакций с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотека (75,6% случаев). Основные подгруппы НПВП, вызывающие ЛГНТ, это пиразолоны (метамизол), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), ацетилсалициловая кислота (144 (60,8%), 104 (43,9%), 95 (40,1%) соответственно)). Учитывая клинические проявления, при НЛГКА – крапивница и/или АО встречались в 250 случаях, крапивница/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – в 23 (соотношение 10,9:1), то есть более легкие проявления встречались в 11 раз чаще; при ЛАНТ – крапивница и/или АО встречались в 13 случаях, анафилаксия – в 6 (соотношение 2,2:1), то есть более легкие проявления встречались в 2 раза чаще. НЛГКА к НПВП по данным фармакологического анамнеза к парацетамолу отмечена в 15,8% случаев, к нимесулиду – в 5,6%. НЛГКА к мелоксикаму отмечена только при НЛГКА-К и составляет 3,3%. После проведенного

ПДТ с целекоксибом, нимесулидом, мелоксикамом, парацетамолом (если эти препараты не являлись триггерами ЛГ по анамнезу) данных за ЛГ к целекоксибу не получено ни в одном случае, ЛГ к парацетамолу выявлена в 2,5% случаев (только при НЛГКА-К), к мелоксикаму – в 5,3%, к нимесулиду – в 4,8%. Неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП с клиническими проявлениями в виде ринореи/бронхоспазма (НЛГР) по данным фармакологического анамнеза отмечена к парацетамолу в 9,8% случаев, к нимесулиду – в 2,4%, к коксибам – в 2,4%. После проведенного ПДТ с целекоксибом, нимесулидом, мелоксикамом, парацетамолом (если эти препараты не являлись триггерами ЛГ по анамнезу) данных за ЛГ к целекоксибу, парацетамолу не получено ни в одном случае, ЛГ к мелоксикаму отмечена в 6,6% случаев, к нимесулиду – в 6,7%.

Таким образом, при неаллергической ЛГ к НПВП по результатам ПДТ наименьший риск развития ЛГ отмечен у целекоксиба (ни в одном случае), у мелоксикама (в 3,2%), у нимесулида (в 4,1%), у парацетамола (в 0,6%).

Таблица 20 – ЛГНТ: клинические проявления, причинно-значимые НПВП (n=237)

Тип реакции	Мега-мизол	ППК	АСК	ПГК	НПВП	Парацетамол	ПФК	Нимесулид	Окси-камы	ПИК	Кокси-бы
НЛГКА (n=127)	77 (60,6%)	63 (49,6%)	67 (52,8%)	15 (11,8)	13 (10,2%)	20 (15,8%)	7 (5,5%)	7 (5,5%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	0
АО (N=120)	38 (29,9%)	29 (22,8%)	33 (26,0%)	6 (4,7%)	4 (3,2%)	4 (3,2%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	0	0
Дети	16	16	13	3	1	1	0	0	0	-	-
Взрослые	22	13	20	3	3	3	2	2	2	-	-
Кр (N=46)	7 (5,5%)	10 (7,9%)	12 (9,5%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	6 (4,7%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0
Дети	0	2	2	0	1	3	0	0	0	0	-
Взрослые	7	8	10	2	1	3	2	3	1	1	-
Кр/АО (N=84)	25 (19,7%)	18 (14,2%)	20 (15,8%)	4 (3,2%)	4 (3,2%)	9 (7,1%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	0	0	0
Дети	7	5	4	2	1	3	0	0	-	-	-
Взрослые	18	13	16	2	3	6	2	2	-	-	-
Анафилаксия (N=23)	7 (5,5)	6 (4,7%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0	0	0	0
Дети	2	1	0	1	1	0	1	-	-	-	-
Взрослые	5	5	2	2	2	1	0	-	-	-	-
НЛГР (n=41)	25 (61%)	20 (48,8%)	19 (46,3%)	5 (12,2%)	7 (17,1%)	4 (9,8%)	6 (14,6%)	1 (2,4%)	0	2 (4,9%)	1 (2,4%)
НЛГКА/НЛГР (смешанные реакции) (n=15)	9 (60%)	9 (60%)	9 (60%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0

Таблица 20 (продолжение)

Тип реакции	Мега-мизол	ППК	АСК	ПГК	НПВП	Парацетамол	ПФК	Нимесулид	Окси-кампы	ПИК	Кокси-бы
ЛАНТ (n=39)	27 (69,2%)	4 (10,3%)	0	0	0	2 (5,1%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)	5 (12,8%)	1 (2,6%)	0
АО (N=10)	5 (12,8%)	3 (7,7%)	0	0	0	0	0	0	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0
Дети	3	1	-	-	-	-	-	-	0	0	-
Взрослые	2	2	-	-	-	-	-	-	1	1	-
Кр (N=11)	7 (18,0%)	1 (2,6%)	0	0	0	2 (5,1%)	0	0	1 (2,6%)	0	0
Дети	2	0	-	-	-	1	-	-	0	-	-
Взрослые	5	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-
Кр/АО (N=8)	7 (18,0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2,6%)	0	0	0
Дети	0	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
Взрослые	7	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Анафилаксия (N=12)	8 (20,5%)	0	0	0	0	0	1 (2,6%)	0	3 (7,7%)	0	0
Дети	1	-	-	-	-	-	0	-	0	-	-
Взрослые	7	-	-	-	-	-	1	-	3	-	-
НЛГ/ЛАНТ (n=15)	6 (40%)	8 (53,3%)	0	3 (20%)	2 (13,3%)	0	1 (6,7%)	0	0	1 (6,7%)	0
АО (N=10)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	0	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0	0	0	0	0	0
Дети	0	1	-	0	1	-	-	-	-	-	-
Взрослые	2	4	-	2	0	-	-	-	-	-	-

Таблица 20 (окончание)

Тип реакции	Мета-мизол	ППК	АСК	ПГК	НПВП	Парацетамол	ПФК	Нимесулид	Окси-камы	ПИК	Коксибы
Кр (N=1)	1 (6,7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дети	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Взрослые	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Кр/АО (N=2)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дети	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Взрослые	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анафилаксия (N=6)	2	0	0	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0	1 (6,7%)	0	0	1 (6,7%)	0
Дети	0	-	-	0	0	-	0	-	-	0	-
Взрослые	2	-	-	1	1	-	1	-	-	1	-
<b>ИТОГО</b>	<b>144 (60,8%)</b>	<b>104 (43,9%)</b>	<b>95 (40,1%)</b>	<b>27 (11,4%)</b>	<b>23 (9,7%)</b>	<b>23 (9,7%)</b>	<b>20 (8,4%)</b>	<b>11 (4,6%)</b>	<b>9 (3,8%)</b>	<b>6 (2,5%)</b>	<b>1 (0,4%)</b>

Условные обозначения: п – количество больных, N – количество реакций

Сокращения: АО – ангиоотек; АСК – ацетилсалициловая кислота; Кр – крапивница; ЛАНТ – аллергическая лекарственная гиперчувствительность к одному/двум НПВП из разных по химическому строению подгрупп при отсутствии лекарственной гиперчувствительности на другие подгруппы неселективных НПВП, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПГК – производные гетероарил-уксусной кислоты; ПИК – производные индолуксусной кислоты; ППК – производные пропионовой кислоты; НЛГКА – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП в виде крапивницы/АО/анафилаксии; НЛГР – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП в виде ринита/бронхоспазма; ПФК – производные фенилуксусной кислоты.

▪ *ЛАЗТ на НПВП*

ЛАЗТ на НПВП по данным фармакологического анамнеза предположена у 36 пациентов (женщин – 23, мужчин – 13). Причинно-значимые ЛП из группы НПВП распределены следующим образом: метамизол – 11 пациентов (у 3 – ЛА исключена после проведения ПДТ); производные пропионовой кислоты – 9 (кетопрофен – 4, ибупрофен – 3 (у 2 – ЛА исключена)); оксикамы – 5 (мелоксикам – 4 (у 1 – ЛА исключена), лорноксикам – 1); коксибы – 4 (эторикоксиб – 3, целекоксиб – 1); производные уксусной кислоты – 4 (кеторолак – 2 (у 1 – ЛА исключена), диклофенак – 1 (ЛА исключена)); нимесулид – 4 (у всех исключена); НПВП неизвестное – у 1. То есть у 12 пациентов ЛАЗТ исключена.

7 пациентам обследование не проведено, но по данным анамнеза нельзя исключить ЛАЗТ на НПВП.

У 17 пациентов ЛАЗТ на НПВП подтверждена или в результате проведенного тестирования, или четкого фармакологического анамнеза (несколько эпизодов ЛАЗТ на один и тот же ЛП, прием одного ЛП на момент развития ЛАЗТ с четкой клинической картиной, фотография реакции). Из них женщин – 11, мужчин – 6, соотношение 1,8:1; средний возраст дебюта реакции –  $27,75 \pm 13,37$  лет (минимальный возраст – 5 лет, максимальный – 66), Me – 30,0, Q<sub>1</sub> – 16,8, Q<sub>3</sub> – 40,3. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 5 пациентов (29,4%).

17 пациентов перенесли 79 реакций: 1 реакция – у 7, 2 – у 1, 3 – у 5, 5 – у 3, 5 – у 2, 10 – у 1, 21 – у 1. То есть у 13 (76,5%) пациентов можно было профилактировать повторную реакцию.

Клинические проявления ЛАЗТ на НПВП: МПЭ – у 6 пациентов, ФЛЭ – у 5, КАД – у 4, МЭЭ – у 1, ОГЭП – у 1.

ЛП-триггеры: производные пропионовой кислоты (кетопрофен) – у 5 пациентов (29,4%), метамизол – у 5 (29,4%), коксибы – у 3 (17,7%), оксикамы (мелоксикам) – у 2 (11,8%), производные гетероарил-уксусной кислоты (кеторолак) – у 1 (5,9%), НПВП (название неизвестно) – у 1 (5,9%).



Положительный результат кожных проб получен у 10 (76,9%) пациентов с: метамизолом – у 3 пациентов (при МПЭ – у 1, при ФЛЭ – у 1, при ОГЭП – у 1), эторикоксибом – у 2 (при МПЭ – у 1, при ФЛЭ – у 1), кетопрофеном – у 2 (при МПЭ – у 1, при КАД – у 1), мелоксикамом при ФЛЭ – у 1, кетопрофеном и ибупрофеном при МПЭ на кетопрофен – у 1, мелоксикамом и кеторолаком при МЭЭ на оба ЛП – у 1. У 3 пациентов кожные пробы отрицательные (у 2 пациентов с ФЛЭ на метамизол, при этом одному проведен ПДТ с метамизолом и получен положительный результат, у 1 при МПЭ на цецекоксиб). Кожные пробы не проведены 4 пациентам. Таким образом, чувствительность кожных проб – 58,8%, специфичность – 100%, частота ложноотрицательных результатов – 41,2%, отрицательная предсказательная ценность – 63,2%, положительная предсказательная ценность – 100%, общая точность метода – 75,9%.

У 2 пациентов помимо МПЭ на кетопрофен выявлена ЛАЗТ на другую группу ЛП (у 1 – МПЭ на аминогруппу бета-лактамовых антибиотиков; у 1 – ФЛЭ на фенобарбитал); у 1 пациента – МЭЭ на две разные химические подгруппы НПВП (мелоксикам и кеторолак).

2 пациентам с КАД на кетопрофен проведено ПДТ тестирование с ибупрофеном (также производное пропионовой кислоты), получен отрицательный результат, то есть из группы производных пропионовой кислоты пациенты не переносят только кетопрофен (таблица 21).

В клиническом примере №5 (пациентка №12) представлен результат обследования пациентки с ФЛЭ на эторикоксиб. Пациентка Б., 41 года, обратилась 16.03.2022 года с жалобами на рецидивирующие зудящие высыпания на коже, жжение половых слизистых и полости рта. *Фармакологический анамнез:* 25.10.20 впервые без видимых причин отметила жжение слизистых, эрозивный стоматит, пятнистые умеренно зудящие округлые высыпания на кистях, ногах, лице, спине. Возможно, накануне принимала эторикоксиб (аркоксиа), диклофенак (вольтарен) в/м. Реакция купирована введением дипроспана 1,0 в/м. На месте высыпаний остались пигментные пятна. 11.12.2020 второй эпизод высыпаний на тех же местах,

Таблица 21 – Характеристика пациентов с ЛАЗТ на НПВП (n=17)

№	Пол	Возраст первой реакции	Клиническая картина	Кол-во реакций	ЛП-триггер	ЛА на другую группу ЛП	Время между реакцией и тестом (мес.)	Тест с ЛП-триггером	
								Аппликационный	ПДТ
1	ж	58	МПЭ	1	кетопрофен	МПЭ на амино-пенициллины	3	+	нп
2	ж	65	МПЭ	1	целекоксиб	-	2	-	нп
3	м	37	МПЭ	1	эторикоксиб	-	2	+	нп
4	м	30	МПЭ	3	метамизол	-	12	+	нп
5	м	44	ФЛЭ	2	метамизол	-	2	-	+
6	ж	43	МПЭ	1	кетопрофен	ФЛЭ на фенобарбитал	5	+	нп
7	ж	66	МЭЭ	5	мелоксикам	-	2	+	нп
					кеторолак			+	
8	м	53	МПЭ	5	НПВП	-	нп	нп	нп
9	ж	46	КАД	1	кетопрофен	-	3	+	ибупрофен -
10	м	5	ОГЭП	3	метамизол	-	1	+	нп
11	ж	19	ФЛЭ	20	метамизол	-	2	+	нп
12	ж	40	ФЛЭ	3	эторикоксиб	-	1	+	нп
13	ж	41	ФЛЭ	10	метамизол	-	нп	нп	нп
14	ж	42	КАД	1	кетопрофен	-	1	-	нп
15	м	28	КАД	3	кетопрофен	-	12	нп	ибупрофен -
16	ж	32	КАД	1	кетопрофен	-	нп	нп	нп
17	ж	41	ФЛЭ	3	мелоксикам	-	1	+	нп

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен.

Сокращения: КАД – контактный аллергический дерматит, ЛА – лекарственная аллергия, ЛП – лекарственный препарат, МПЭ – макулопапулезная экзантема, МЭЭ – многоформная эксудативная эритема, ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез, ПДТ – провокационный дозируемый тест, ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема.

а также возникновение новых высыпаний. На месте высыпаний остались пигментные пятна. Возможно, накануне применяла диклофенак в/м. Реакция купирована введением дипроспана 1,0 в/м. 26.01.21 острый гайморит. Проведено лечение: цефтриаксон в/в, метронидазол, флуконазол. Реакций на введение препаратов не отмечено. 14.02.21 третий эпизод подобных высыпаний на тех же местах, поражение половых слизистых, конъюнктивит. Перед возникновением высыпаний принимала метамизол натрия (спазмалгон), эторикоксиб (аркоксиа). Реакция купирована введением дексаметазона, проведен плазмаферез (3 процедуры). Обратилась на консультацию в Институт иммунологии для обследования. *Аллергоanamнез*: не отягощен. Скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами отрицательные. *Общий осмотр*: Состояние удовлетворительное. На коже поствоспалительная пигментация округлой формы до 2,0 см в диаметре с четкими границами (рис. 46 (а, б)). Носовое дыхание свободное. ЧДД 17 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 120/80 мм рт. ст. Пульс – 72 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Учитывая механизм развития реакции (ЛАЗТ), нетяжелые проявления, тестирование с ЛПП проводилось амбулаторно (через 4 недели после последней перенесенной реакции). *После получения информированного согласия проведено аппликационное кожное тестирование с ЛПП на поствоспалительную пигментацию (местный провокационный аппликационные тест)* (оценка результата через 48 часов): вазелиновое масло – отрицательный контроль, эторикоксиб (9% раствор в вазелиновом масле) – результат положительный, сульфаметоксазол + триметоприм (48% раствор), диклофенак (5% раствор), фуросемид (12% раствор), ибупрофен (20% раствор), целекоксиб (10% раствор) – результат отрицательный (рис. 47 (а, б)). Провокационный дозируемый тест с: фуросемидом (кумулятивная доза – 40 мг) – отрицательный, целекоксибом (кумулятивная доза – 100 мг) – отрицательный. *Диагноз*: ЛА на эторикоксиб: ФЛЭ. Таким образом, благодаря проведенному тестированию, подтверждена ЛА именно

на эторикоксиб, разрешено применение других ЛП, содержащих бензолсульфонамидную группу, в том числе других коксидов (целекоксиб).

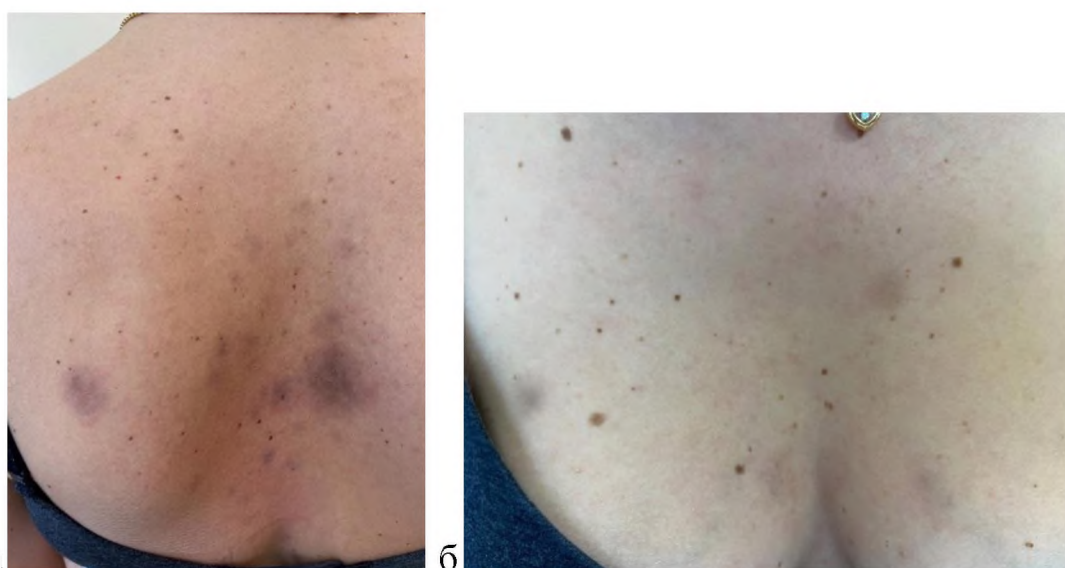


Рисунок 46 (а, б). Поствоспалительная пигментация после перенесенной ФЛЭ (до тестирования).

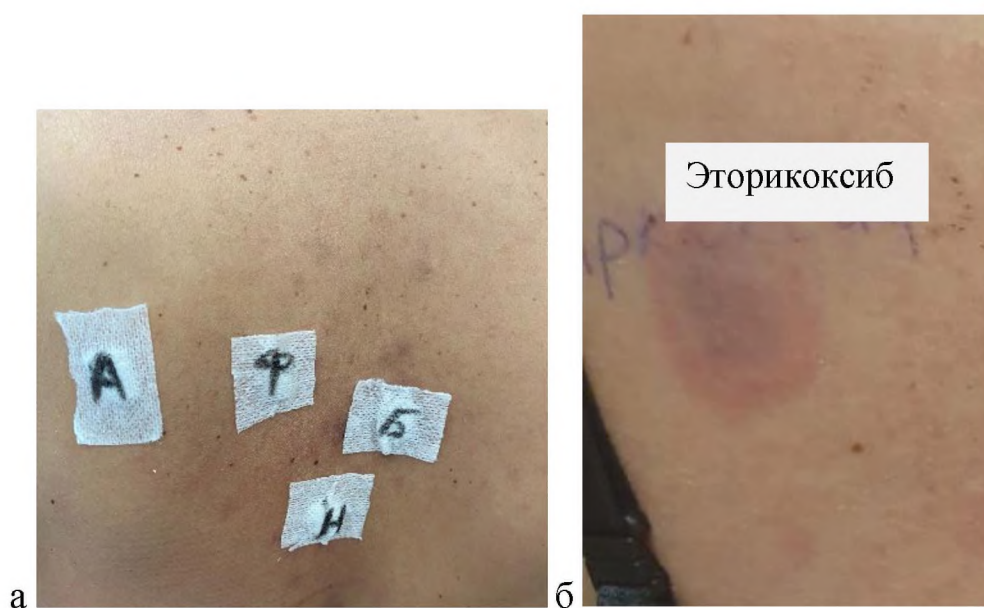


Рисунок 47 (а, б). а – аппликационные кожные пробы (местный провокационный тест) с: эторикоксибом (9% раствор), фуросемидом (12% раствор), сульфаметоксазол + триметоприм (48% раствор), ибупрофеном (10% раствор)); б. положительная аппликационная проба с эторикоксибом (9% раствор) (оценка результата через 48 часов).

В таблице 22 представлена сравнительная характеристика пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на НПВП.

Таблица 22 – Характеристика групп пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на НПВП

Показатель	ЛАНТ (n=39)	ЛАЗТ (n=17)	OR (CI 95%)
Возраст дебюта реакции, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	42,0 [14,0; 45,5]	30,0 [16,8; 40,3]	P>0,05**
Пол, n/%			
Женский	29/74,4	11/64,7	0,626 (0,464-5,397)
Мужской	10/25,6	6/35,3	0,626 (0,185-2,157)
ЛП-триггер, n/%			
Метамизол	27/69,2	5/29,4	4,629* (1,357-15,785)
Оксикамы	5/12,8	2/11,8	1,042 (0,182-5,976)
Производные пропионовой кислоты	4/10,3	5/29,4	0,259 (0,060-1,125)
Парацетамол	2/5,1	-	-
Производные фенилуксусной кислоты	1/2,6	-	-
Производные индолуксусной кислоты	1/2,6	-	-
Нимесулид	1/2,6	-	-
Коксибы	-	3/17,7	-
Производные гетероарил- уксусной кислоты	-	1/5,9	-
НПВП (название неизвестно)	-	1/5,9	-
Количество реакций (M; max)	2,0; 4,0	4,7; 21	P>0,05**
1 реакция, n/%	15/38,5	7/41,2	0,893 (0,279-2,852)
>1 реакции, n/%	24/61,5	10/58,8	1,120 (0,351-3,578)
Атопия, n/%	7/18,0	5/29,4	0,525 (0,139-1,976)

Таблица 22 (окончание)

Показатель	ЛАНТ (n=39)	ЛАЗТ (n=17)	OR (CI 95%)
Клинические проявления первой реакции, n/%			
Анафилаксия	13/33,3	-	-
Крапивница/АО	26/66,7	-	-
МПЭ	-	6/35,3	-
ФЛЭ	-	5/29,4	-
КАД	-	4/23,5	-
МЭЭ	-	1/5,9	-
ОГЭП	-	1/5,9	-
Кожные тесты (%)			
Чувствительность	-	76,9	-
Специфичность	-	100,0	-
Частота ложноотрицательных результатов	-	23,1	-
Отрицательная предсказательная ценность	-	-	-
Положительная предсказательная ценность	-	100,0	-
Общая точность метода	-	96,0	-

\* – показатель OR клинически значим, \*\* – U-тест.

Условные обозначения: М – среднее значение, max – максимальное количество реакций, Me – медиана, n – количество пациентов, Q<sub>1</sub> – нижняя квартиль, Q<sub>3</sub> – верхняя квартиль, Sd – стандартное отклонение.

Сокращения: n – количество пациентов, АО – ангиоотек, КАД – контактный аллергический дерматит, ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа, ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа, ЛП – лекарственный препарат, МПЭ – макулопапулезная экзантема, МЭЭ – многоформная эксудативная эритема, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез, ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема.

Таким образом, соотношение женщин и мужчин при ЛАНТ составило 2,9:1, при ЛАЗТ – 1,8:1. Статистически значимой разницы в возрасте дебюта ЛАНТ и ЛАЗТ на НПВП не получено; различий в возрасте дебюта ЛА на НПВП между мужчинами и женщинами не получено ( $p > 0,05$ , U-тест). Показано, что метамизол в 4,6 раз чаще вызывает ЛАНТ, чем ЛАЗТ. НПВП-триггеры ЛАНТ – метамизол (69,2%), оксикамы (12,8%), производные пропионовой кислоты (10,3%), ЛАЗТ – метамизол (29,4%), производные пропионовой кислоты (29,4%), коксибы (17,7%), оксикамы (11,8). У 58,8-61,5% пациентов можно было профилактировать ЛА на НПВП. Среди клинических проявлений первой реакции ЛАНТ на НПВП чаще встречаются нетяжелые проявления в виде крапивницы и АО. При ЛАЗТ также чаще отмечены нетяжелые проявления в виде МПЭ (35,3%), ФЛЭ (29,4%), КАД (23,5%). Информативность кожного тестирования при ЛАНТ невозможно было оценить, в связи с риском развития реакций при проведении тестирования, возможностью замены ЛП из другой группы, не имеющей перекрестных аллергенных детерминант.

### 3.4.3 Лекарственные препараты, применяемые в интраоперационном периоде

Реакции ЛГ в интраоперационном периоде развиваются всегда по немедленным механизмам. По данным анамнеза и медицинской документации, ЛГНТ в интраоперационном периоде перенесли 60 пациентов (женщины – 43, мужчины – 17, соотношение 2,5:1, средний возраст дебюта реакции –  $38,20 \pm 18,03$  лет (максимальный возраст – 70 лет, минимальный – 3), Me – 38,0,  $Q_1$  – 26,0,  $Q_3$  – 51,5). Операция не проведена из-за развития ЛА всем пациентам. У 7 пациентов нет данных о ЛП, применяемых на момент развития реакции. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 13,3% случаев (8 пациентов).

Клинические проявления ЛГНТ в интраоперационном периоде: анафилаксия – у 37 (61,7%) пациентов (в том числе АШ – у 31), крапивница и/или АО – у 10 (16,7%), бронхоспазм – у 5 (8,3%). Реакция неизвестна у 8 пациентов.

Основные группы препаратов, применяемые для общей анестезии, на момент развития реакции: миорелаксанты периферического действия – 49 (81,7%) пациентов (производные: изохинолина – 16, стероидов – 26, другие – 7), пропофол – 43 (71,7%), фентанил – 41 (68,3%). Реже применяли производные бензодиазепина – 5 (8,3%) (у всех ЛА на бензодиазепины исключена), местные анестетики – 4 (6,7%) (у всех ЛА на местные анестетики исключена), тримеперидин – 3 (5,0%) (у всех ЛА на тримеперидин исключена). Также интраоперационно применяли цефалоспорины – у 10 пациентов (у 4 – ЛА на цефалоспорины исключена), НПВП – у 6 (у 4 – ЛА на НПВП исключена), гепарин – у 2 (у 1 – ЛА на гепарин подтверждена, у 1 – исключена).

Кожные пробы и ПДТ с ЛП, применяемыми на момент развития реакции, проведены 35 пациентам. Кожные пробы и ПДТ были отрицательными у всех пациентов, которым провели тестирование с: пропофолом (n=34), фентанилом (n=32).

Кожные пробы с причинно-значимым миорелаксантами периферического действия проведены 21 пациенту, однако, у 6 пациентов нельзя с уверенностью



судить о четкой причинно-следственной связи между развитием реакции и введением миорелаксантов периферического действия. Из 15 пациентов с четкой связью развития реакции на миорелаксанты периферического действия (женщины – 9, мужчины – 6, соотношение 1,5:1; средний возраст дебюта реакции –  $43,82 \pm 16,96$  лет (минимальный – 17 лет, максимальный – 70), Me – 44,0, Q1 – 28,8, Q3 – 58,3). По результатам положительного кожного тестирования ЛА на миорелаксанты периферического действия подтверждена у 9 пациентов (женщин – 5, мужчин – 4; средний возраст  $49,89 \pm 14,62$  лет (минимальный возраст – 27 лет, максимальный – 70); Me – 52,0). Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 2 (13,3%) пациентов. У 2 пациентов сопутствующая крапивница (у 1 – спонтанная, у 1 – холодовая). У пациентов с положительными кожными пробами с миорелаксантами периферического действия среднее время между реакцией и проведением кожных тестов составило 3,66 месяцев (минимальное – 1 месяц, максимальное – 12), а у 6 пациентов с отрицательными кожными пробами с миорелаксантами периферического действия среднее время между тестированием и реакцией – 2,5 месяца (минимальное время – 1 месяц, максимальное – 6) ( $p > 0,05$ , U-тест). Необходимо отметить, что у 2 пациентов ЛАНТ возникла при первом оперативном вмешательстве, то есть, вероятнее всего, была скрытая сенсibilизация; у 7 – при повторном: у 4 пациентов – при 2 оперативном вмешательстве, у 2 – при 3, у 1 – при 4. У 8 пациентов клинические проявления были в виде анафилаксии, из них у 7 – АШ, у 1 пациента – крапивница/АО. Повышенный базальный уровень сывороточной триптазы выявлен у 1 пациента с АШ.

Из 9 пациентов с положительными кожными пробами с миорелаксантами периферического действия ЛА подтверждена на группу стероидов у 5 (4 – рокуроний, 1 – пипекуроний), на группу изохинолина (атракурий) – у 4. Прик-тест с миорелаксантами периферического действия положительный – у 4 пациентов (у 2 – с атракурием, у 2 – с рокуронием), в/к – у 5 (у 2 – с атракурием, у 2 – с рокуронием, у 1 – с пипекуронием) (таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика пациентов с кожными пробами с миорелаксантами периферического действия (n=15)

№	Полол	Возраст реакции	Кол-во операций	Клиническая картина	Время между реакцией и тестированием (мес)	ЛП-триггер	Прик-тест			В/к тест				
							Атр	Рок	Пип	Сукс	Атр	Рок	Пип	Сукс
1	Ж	34	2	АШ	1	Рок	-	+	-	-	-	нп	-	-
2	М	54	2	АШ	12	Рок	-	-	-	-	-	+	-	-
3	Ж	50	1	АШ	3	Пип Рок	-	-	-	-	-	-	-	+
4	М	27	1	Кр/Ао	2	Атр	+	-	-	-	-	-	нп	-
5	Ж	66	4	АШ	3	Атр	-	-	-	-	-	+	-	-
6	Ж	37	2	Ан	1	Атр	-	-	-	-	-	+	-	-
7	Ж	22	1	Кр	1	Рок	-	-	-	-	-	-	-	-
8	М	17	1	АШ	1	Рок	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Ж	36	1	?	4	Рок	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Ж	38	2	Кр	6	Рок	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Ж	52	3	АШ	3	Рок	-	+	-	-	-	-	нп	-
12	Ж	59	2	АШ	6	Атр	+	-	-	-	-	нп	-	-
13	М	60	1	АШ	2	Рок	-	-	-	-	-	-	нп	нп
14	М	70	3	АШ	2	Рок	-	-	-	-	-	нп	-	нп
15	М	21	1	АШ	1	Рок	-	-	-	-	-	-	-	-

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен, «?» –

– нет данных. Сокращения: Ан – анафилаксия, Ао – анафилаксия, Ао – ангиоотек, Атр – атракурия безилаг, АШ – анафилактический шок,

Кр - крапивница, Пип – пипекурония бромид, Рок – рокурония бромид, Сукс – суксаметония хлорид.

Учитывая полученные данные, специфичность и положительная предсказательная ценность прик и в/к тестов с миорелаксантами периферического действия высокая и составляет 100%. Чувствительность прик-тестов для диагностики ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия составила 33,3%, частота ложноотрицательных результатов – 73,3%. А чувствительность прик + в/к тестов была выше и составила 60,0%, частота ложноотрицательных результатов была ниже и составила 40,0%. Таким образом, при проведении и прик, и в/к тестов чувствительность увеличивается на 26,7%, а частота ложноотрицательных результатов снижается на 33,3%.

Положительный результат кожного тестирования с рокуронием бромидом продемонстрирован в клиническом примере №6 (пациентка №1). Пациентка Г., 35 лет, обратилась на консультацию в январе 2019 года с жалобами на перенесенную реакцию в интраоперационном периоде. *Фармакологический анамнез:* В 2016 г. впервые оперативное лечение под общей анестезией по поводу поликистоза яичников. Реакций не отмечено в периоперационном периоде. 4.12.18 планировалось оперативное лечение (лапароскопическая субтотальная гистерэктомия). По данным предоставленной медицинской документации введены следующие препараты: атропин, фентанил, пропофол, рокурония бромид (круарон). После этого через 40 секунд введен суксаметония хлорид (листенон). Сразу после введения отмечено резкое ухудшение состояния больной: гиперемия кожных покровов, одутловатость лица, тахикардия (ЧСС 150-160 в мин.), тенденция к гипотонии (АД 84/54 мм рт.ст.). Выполнена экстренная интубация трахеи с первой попытки, без технических сложностей. Ситуация расценена, как АШ на неизвестный препарат (вероятнее всего, суксаметония хлорид). Реакция купирована (преднизолон 60 мг, димедрол, амиодарон, стерофундин). Операция отменена. Обратилась для тестирования с ЛП в связи с необходимостью оперативного лечения. Учитывая тяжесть перенесенной реакции, необходимость тестирования с ЛП для общей анестезии, госпитализируется для проведения провокационного тестирования в отделение реанимации (через 6 недель после перенесенной реакции). *Аллергоанамнез:* не отягощен. Скарификационные кожные

пробы с ингаляционными аллергенами отрицательные. *Данные осмотра при поступлении:* Общее состояние: удовлетворительное. Состояние сознания: ясное. Телосложение: правильное. Конституция: нормостеническая. Кожные покровы: чистые. Видимые слизистые: чистые. Отечность: нет. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: не увеличены. Кости: костная система не изменена. Суставы: конфигурация не изменена. Щитовидная железа: не увеличена. Органы движения (костно-мышечная система): визуально не изменена. Органы дыхания: дыхание через нос не затруднено. Аускультация легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сердечно-сосудистая система: Область сердца: не изменена. Аускультация: ритм правильный, тоны ясные. АД: 120/80 мм рт. ст. Частота пульса: 68 в мин. Органы пищеварения: язык не обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Стул регулярный. Мочеполовая система: дизурических явлений нет. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, контактна, адекватна. Проведенное обследование: сывороточная триптаза (базальный уровень) 3,75 мкг/л (норма до 11 мкг/л), специфические IgE к латексу – класс 0. *Провокационное тестирование с ЛПП (после получения информированного согласия, катетеризации периферической вены).* Кожные тесты (оценка результата через 20 минут): прик-тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), раствором гистамина (10 мг/мл) (положительный контроль), рокуронием бромидом (10 мг/мл) – результат положительный (рис. 48), пропофолом (10 мг/мл), пипекуронием бромидом (4 мг/мл), атракурием безилатом (1 мг/мл), суксаметонием хлоридом (20 мг/мл), фентанилом (0,05 мг/мл) – результаты отрицательные; в/к с: пропофолом (1 мг/мл), пипекуронием бромидом (0,01 мг/мл), атракурием безилатом (0,01 мг/мл), суксаметонием хлоридом (0,2 мг/мл), фентанилом (0,005 мг/мл) – результаты отрицательные. ПДТ с: пропофолом (кумулятивная доза 5 мг), фентанилом (кумулятивная доза – 0,055 мг) – результаты отрицательные. В результате проведенного тестирования подтверждена ЛА на рокурония бромид. Данных за ЛА на пропофол, фентанил, пипекурония бромид, суксаметония хлорид не получено. *Диагноз:* ЛА на рокурония бромид: состояние после перенесенного АШ в

интраоперационном периоде (4.12.18). Таким образом, благодаря проведенному тестированию подобраны ЛП для общей анестезии. В дальнейшем пациентке проведено оперативное лечение без реакций.



Рисунок 48. Положительный результат прик-теста с рокуронием бромидом (10 мг/мл) (оценка результатов через 20 минут).

Таким образом, соотношение женщин и мужчин 2,5:1, Me – 38 лет. Основным клиническим проявлением при ЛАНТ в интраоперационном периоде является анафилаксия (61,7%), которая встречается в 2,5 раза чаще, чем нетяжелые реакции. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 13,3% пациентов. ЛА на фентанил, пропофол не подтверждена ни у одного пациента. ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия разных по химическому строению подгрупп не подтверждена ни в одном случае, что исключает ЛА на четвертичный аммоний миорелаксантов периферического действия. Чувствительность прик + в/к тестов для диагностики ЛА на миорелаксанты периферического действия составила 60,0%, частота ложноотрицательных результатов – 40,0%. При проведении и прик, и в/к тестов чувствительность увеличивается на 26,7%, а частота ложноотрицательных результатов снижается на 33,3%. Специфичность кожных тестов – 100%. В дальнейшем пациентам, которым было проведено тестирование (n=35), выполнено оперативное вмешательство без аллергических реакций.

### 3.4.4 Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

ЛГ на йРКС отмечена у 164 пациентов (ЛГНТ (n=120/73,2%), ЛАЗТ (n=42/25,6%), ЛГНТ и ЛАЗТ (n=2/1,2%)).

#### ■ ЛГНТ к йРКС

По данным анамнеза можно было предположить ЛГНТ у 122 пациентов (женщины – 68, мужчины – 54, соотношение 1,3:1; средний возраст –  $51,20 \pm 15,12$  лет (минимальный возраст – 3 года, максимальный – 94,); Me – 53,0, Q<sub>1</sub> – 41,0, Q<sub>3</sub> – 62,0). Отличия возраста дебюта ЛГНТ на йРКС между мужчинами (Me – 51,5) и женщинами (Me – 53,0) статистически незначимы ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона) (рис. 49).

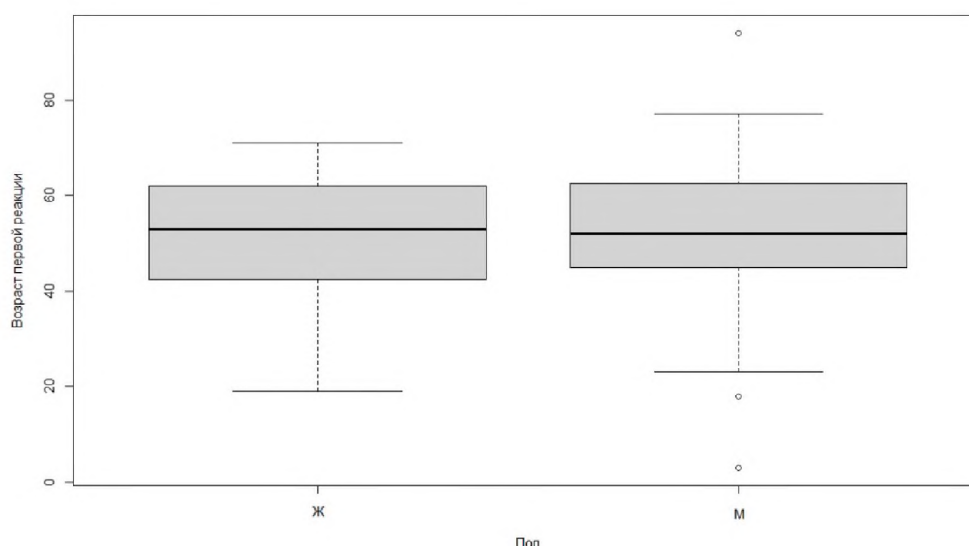


Рисунок 49. Возраст дебюта ЛГНТ к йРКС у женщин (n=68) и мужчин (n=54) ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона)

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 13,1% пациентов (n=16), сопутствующая крапивница – у 3,3% (n=4).

У 122 пациентов было 135 реакций. У 14 (11,5%) пациентов отмечались повторные реакции ЛГНТ на введение йРКС: 2 реакции – у 9 пациентов (у 5 пациентов на один и тот же йРКС, у 4 – на разные йРКС), 3 – у 3 (на разные йРКС), 4 (на один и тоже йРКС (йогексол)) – у 1, 7 (на одно и тоже йРКС (йогексол)) – у 1. У 108 (88,5%) пациентов реакция развилась на первое введение йРКС.

Клинически ЛГНТ к йРКС проявлялась крапивницей/АО (n=70/57,4%) (женщины – 42, мужчины – 28), анафилаксией (n=46/37,7%) (женщины – 24, мужчины – 22), из них АШ (n=29), гиперемия кожи (n=5/4,1%) (женщины – 2, мужчины – 3), ЛГНТ? (вид реакции определить невозможно) (n=2/1,6%) (женщины – 1, мужчины – 1), риноконъюнктивит (n=1/0,8%) (мужчина) (рис. 50).

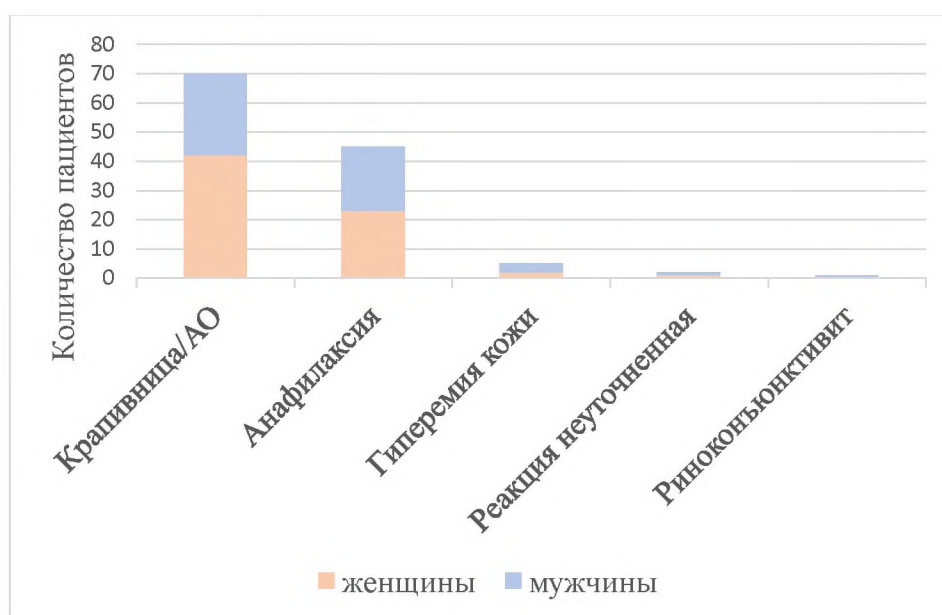


Рисунок 50. Клинические проявления ЛГНТ к йРКС (n=122)

Распределение спектра причинно-значимых йРКС: натрия амидотризоат – 34 пациента (27,9%), йогексол – 32 (26,2%), йопромид – 28 (23,0%), название йРКС неизвестно – 16 (13,1%), йодиксанол – 8 (6,6%), йобитридол – 7 (5,7%), йомепрол – 6 (4,9%), йоверсол – 5 (4,1%), йопамидол – 2 (1,6%), йокситаламовая кислота – 1 (0,8%), дийодон – 1 (0,8%) (рис. 51).

Кожное тестирование с йРКС, в том числе с причинно-значимым ЛП, проведено 121 пациенту. Положительный результат кожного тестирования получен, то есть подтверждена ЛА, у 19 пациентов (15,7%) (женщины – 13, мужчины – 6, соотношение 2,2:1; средний возраст – 56,84±13,20 лет (минимальный – 24 года, максимальный возраст – 77); Me – 60,0, Q<sub>1</sub> – 50,0, Q<sub>3</sub> – 67,0).

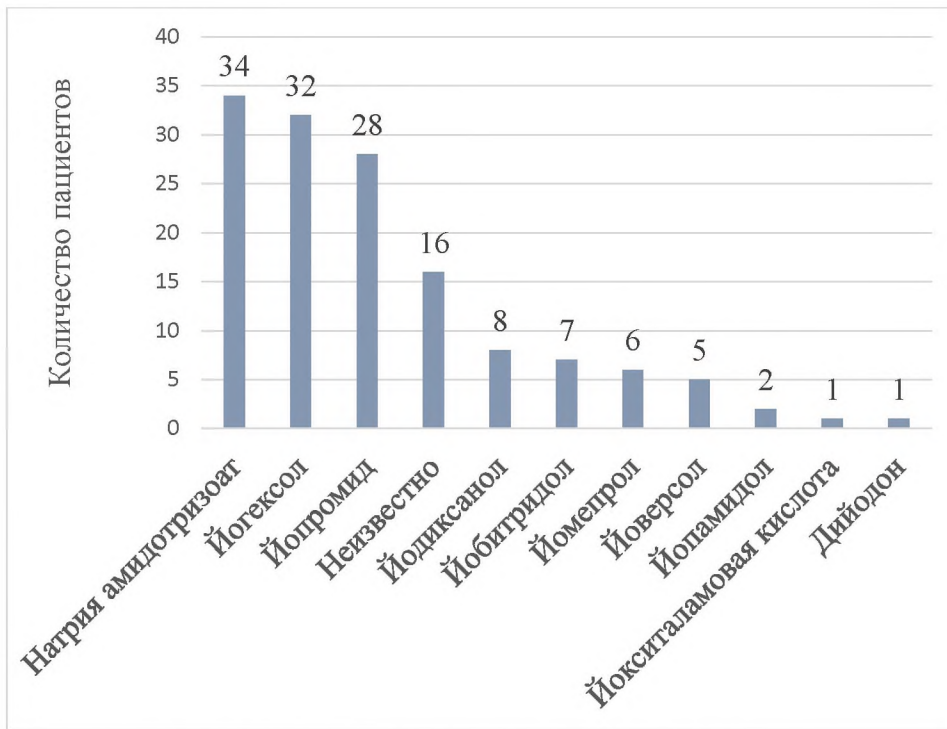


Рисунок 51. йРКС, вызывающие ЛАНТ (n=122)

Среднее время развития ЛАНТ после введения йРКС –  $12,55 \pm 26,45$  минут (Me – 3 минуты, максимальное время – 120, минимальное – 1), у пациентов с отрицательными кожными пробами –  $8,87 \pm 12,04$  минут (Me – 4, максимальное время – 60 минут, минимальное – 1) ( $p > 0,05$ , t-критерий Стьюдента). Среднее время между реакцией и тестированием у пациентов с ЛАНТ на йРКС составляет 37,39 месяцев (максимальное время – 180 месяцев, минимальное – 0,3). При этом среднее время между реакцией и тестированием у пациентов с отрицательными кожными пробами – в 2,4 раза больше (87,81 месяц) ( $p < 0,01$ , критерий Вилкоксона). Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена только у 1 (5,3%) пациента. У 13 (68,4%) пациентов ЛАНТ развилась на первое введение йРКС (то есть произошла скрытая сенсibilизация), у 1 – на 2-е, у 2 – на 3-е, у 2 – на 4-е, у 1 – на 10-е. У 19 пациентов было 29 реакций (в среднем 1,5 реакции на пациента): 1 реакция – у 15 пациентов, 2 – у 2, 3 – у 1, 7 – у 1. То есть у 4 (21,1%) пациентов с ЛАНТ на йРКС отмечались повторные реакции, причем у 2 пациентов ЛАНТ отмечалась на разные йРКС, у 2 – на одно и то же йРКС. При этом у



пациентки с многократными АО на йРКС (7 реакций) не отмечалось утяжеления реакции, также закономерность была и у пациентки с крапивницей (2 реакции).

Клинически ЛАНТ на йРКС проявлялась крапивницей/АО (n=10/52,6%), анафилаксией (n=9/47,4%, из них АШ у 5 пациентов). Пациенты с анафилаксией были старше (Me – 67,0 лет) по сравнению с пациентами с крапивницей/АО (Me – 48,5 лет) ( $p < 0,05$ , U-тест) (рис. 52).

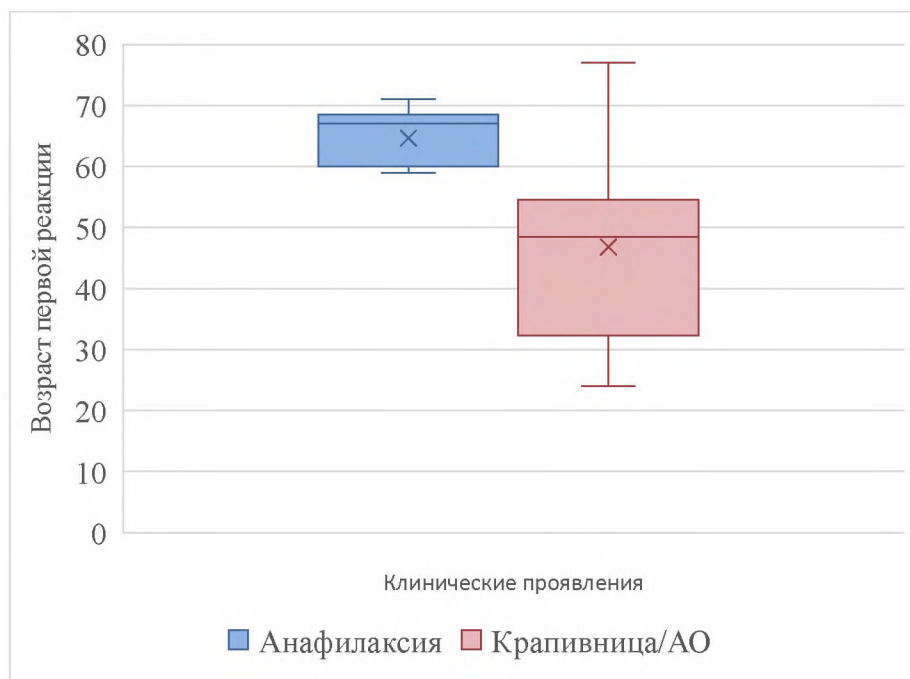


Рисунок 52. Возраст дебюта реакции: анафилаксия (n=9) и крапивница/АО (n=10) при ЛАНТ на йРКС ( $p < 0,05$ , U-тест)

Распределение спектра причинно-значимых йРКС: йопромид – у 8 пациентов (42,1%), йогексол – у 6 (31,6%), йомепрол – у 2 (10,5%), йодиксанол – у 2 (10,5%), натрия амидотризоат – у 2 (10,5%), йоверсол – у 1 (5,3%), йобитридол – у 1 (5,3%) (таблица 24).

Положительные результаты кожного тестирования получены у 19 пациентов, которым проведено тестирование с 8 йРКС. Прик-тесты проведены 8 пациентам (64 пробы) – положительные результаты у 3 пациентов (количество проб – 7).

Таблица 24 – Характеристика пациентов с ЛАНТ на йРКС (n=19)

№	пол	Возраст дебюта реакции	Клинические проявления реакции	Время между реакцией и тестированием (мес.)	На какое введение препарата	Кол-во реакций	Время развития реакции (мин.)	йРКС-триггер
1	ж	47	АО	180	1	1	15	Натрия амидотризоат
2	м	77	Кр	24	1	1	3	Йопромид
3	ж	68	Ан	24	1	1	3	Йопромид
4	ж	53	АО	24	10	7	3	Йогексол
5	ж	24	АО	96	3	1	1	Йопромид
6	м	45	АО	24	1	1	1	Йогексол
7	м	69	Ан	1	2	1	3	Йомепрол
8	ж	60	АШ	168	1	1	120	Йодиксанол
9	м	71	Ан	1	4	1	1	Йодиксанол
10	ж	67	АШ	12	3	1	3	Йогексол
11	ж	59	Ан	24	1	1	1	Йоверсол
12	м	60	АО	48	1	1	10	Йопромид
13	ж	50	Кр/АО	0,3	1	1	15	Натрия амидотризоат
14	м	61	АШ	12	4	3	3	Йогексол
15	ж	50	Кр	7	1	1	10	Йопромид
16	ж	67	АШ	1,1	1	2	1	Йогексол
17	ж	59	Кр	48	1	1	3	Йомепрол
18	ж	33	Кр	4	1	2	20 30	Йобитридол
19	ж	60	АШ	12	1	1	5	Йопромид

Сокращения: Ан – анафилаксия, АО – ангиоотек, АШ – анафилактический шок, Кр – крапивница.

В/к пробы проведены 19 пациентам (152 пробы): 46 проб были положительными, из них 18 проб были положительными, несмотря на отрицательный результат прик-тестов. Системной реакции при проведении в/к тестирования не было ни у одного пациента.

Положительный результат кожных проб с несколькими йРКС получен у 7 пациентов, из них у 6 пациентов была реакция на йогексол, у 1 – на йомепрол, то есть перекрестная ЛАНТ на йРКС отмечена в 36,8% случаев.

Анализируя положительные кожные пробы с несколькими йРКС выявлено, что у 1 пациента нет ЛА только на натрия амидотризоат; у 1 – на натрия амидотризоат, йобитридол, йоверсол; у 1 – на натрия амидотризоат, йобитридол, йоверсол, йогексол; у 1 – на йомепрол; у 1 – на натрия амидотризоат, йопаמידол; у 1 – на натрия амидотризоат, йобитридол, йодиксанол, йомепрол; у 1 – на натрия амидотризоат, йобитридол, йодиксанол, йопаמידол. Причем у 4 пациентов с сенсibilизацией к нескольким йРКС была ЛАНТ на первое введение йРКС (скрытая сенсibilизация). У 2 пациентов кожные тесты с причинно-значимым йРКС были отрицательными, при этом с другими йРКС – положительные (таблица 25).

Возможно, это связано с тем, что в медицинской документации было неправильно указано йРКС, с введением которого было проведено исследование при развитии реакции.

Таким образом, нет ЛА на натрия амидотризоат, йобитридол у 16 пациентов (84,2%), на йомепрол – у 15 (79,0%), на йопаמידол – у 14 (73,7%), на йоверсол, йогексол – у 13 (68,4%), на йодиксанол – у 12 (63,2%), на йомепрол – у 6 (31,6%). То есть, наибольший профиль безопасности при ЛАНТ на йРКС у натрия амидотризоата и йобитридола, которые не содержат карбамоиловые группы, а наименьший профиль безопасности у йопромида.

Таблица 25 – Положительные результаты кожного тестирования с йРКС при ЛАНТ (n=19)

№	ЛП-триггер	Прик-тест										В/к тест					
		Ат	Йб	Йв	Йг	Йд	Йл	Йм	Йп	Ат	Йб	Йв	Йг	Йд	Йл	Йм	Йп
1	Ат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Йп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Йп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
4	Йг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Йп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Йг	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
7	Йм	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
8	Йд	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
9	Йд	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
10	Йг	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
11	Йв	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
12	Йп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
13	Ат	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
14	Йг	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Йп	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	Йг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Йб	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
18	Йп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп
19	Йп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен.

Сокращения: Ат – натрия амидотризоат, Йб – йобитридол, Йв – йогексол, Йг – йоверсол, Йд – йодиксанол, Йл – йопамидол, Йм – йомепрол, Йп – йопромид.

Результаты положительного кожного тестирования с несколькими йРКС представлены в клиническом примере №6 (пациент №14). Пациент Ч., 62 лет, консультирован в декабре 2021 г. *Жалобы* на лекарственную непереносимость йРКС. *Фармакологический анамнез*: В 2019, 2020 гг. трижды проведены контрастные исследования с введением йопромида (ультравист), реакций не отмечено. 16.09.20 планировалось проведение мультиспиральной компьютерной томографии артерий нижних конечностей. Через 3 минуты после введения 100 мл йогексола (омнипак) 350 мг йода в мл развился отек в горле, удушье, боли за грудиной, тошнота, позывы на рвоту, гипотония. Для купирования реакции введен дексаметазон 8 мг, клемастин 1% - 2 мл с положительным эффектом. Пациент госпитализирован в отделение реанимации. 3.10.2021 г. ангиография сосудов нижних конечностей: через 3 минуты после введения 100 мл йопромида (ультравист) 370 мг йода в мл развилась подобная реакция, но проявления были менее выраженные. Реакция купирована. 8.10.2021 г. проведено оперативное лечение: механическая реканализация, балонная ангиопластика со стентированием бедренной артерии, подколенной артерии слева, балонная ангиопластика глубокой бедренной артерии слева. После расширенной премедикации (метилпреднизолон 32 мг внутрь за 12 ч., 2 ч., димедрол 50 мг в/в за час) введен йопромид (ультравист) 370 мг йода в мл 280 мл – без реакций. 2.12.2021 планировалось проведение прямой ангиографии артерий нижних конечностей с введением 40 мл йогексола (омнипак) 350 мг йода в мл после премедикации (метилпреднизолон 32 мг внутрь за 12 ч., 2 ч., димедрол 50 мг в/в за час). Через 5 минут после введения йогексола развилась аллергическая реакция немедленного типа (нестабильная гемодинамика (гипотония до 52/30 мм рт.ст., тахикардия (ЧСС 150 в мин.), першение в горле, генерализованная крапивница, сдавление в грудной клетке). Оперативное лечение отменено. Реакция купирована (преднизолон 90 мг в/в, эпинефрин 0,5 мг, хлоропирамин 1 мл, инфузионно-волемическая нагрузка 1500 мл 0,9% раствора NaCl) в течение 1-1,5 часов (по данным медицинской документации). Направлен на консультацию аллерголога-иммунолога для тестирования с йРКС. Учитывая тяжесть перенесенной реакции, для проведения провокационного кожного

тестирования с йРКС госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (тестирование проведено через 12 месяцев после перенесенной реакции). *Аллергоanamнез:* В сезон цветения (август-сентябрь) ежегодно отмечает риноконъюнктивит. При употреблении продуктов подсолнечника (халва, семечки) – зуд в горле. Общее состояние: удовлетворительное. Состояние сознания: ясное. Телосложение: правильное. Конституция: нормостеническая. Кожные покровы: чистые. Видимые слизистые: чистые. Отечность: нет. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: не увеличены. Кости: костная система не изменена. Суставы: конфигурация не изменена. Щитовидная железа: не увеличена. Органы движения (костно-мышечная система): визуально не изменена. Органы дыхания: дыхание через нос не затруднено. Аускультация легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сердечно-сосудистая система: область сердца не изменена. Аускультация: ритм правильный, тоны ясные. АД: 100/60 мм рт. ст. Частота пульса: 72 в мин. Органы пищеварения: язык не обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Стул регулярный. Мочеполовая система: дизурических явлений нет. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, контактен, адекватен. *Результаты обследования:* сывороточная триптаза (базальный уровень) 3,51 мкг/л (норма до 11). *Проведено кожное тестирование с ЛПП (после получения информированного согласия, установки периферического венозного катетера):* прик-тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), раствором гистамина (10 мг/мл) (положительный контроль), йогексолом (350 мг йода в мл), йомепролом (350 мг йода в мл) – результаты положительные, йопромидом (370 мг йода в мл), йоверсолом (350 мг йода в мл), натрием амидотризоатом (370 мг йода в мл), йобитридолом (250 мг йода в мл), йодиксанолом (320 мг йода в мл), йопаמידолом (370 мг йода в мл) – результаты отрицательные; в/к тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), йопромидом (37 мг йода в мл), йогексолом (35 мг йода в мл), йоверсолом (35 мг йода в мл), йомепролом (35 мг йода в мл), йобитридолом (25 мг йода в мл), йодиксанолом (32 мг йода в мл) – результаты положительные,

натрием амидотризоатом (37 мг йода в мл), йопамиДОЛОМ (37 мг йода в мл) – результаты отрицательные (рис. 53 (а, б)).

В результате проведенного тестирования подтверждена ЛА на йогексол (Омнипак), йодиксанол (Визипак), йоверсол (Оптирей), йопромид (Ультравист), йомепрол (Йомерон), йобитридол (Ксенетикс). Применение этих препаратов запрещено. Данных за ЛА на натрия амидотризоат (новотризоат, урографин и пр.), йопамиДОЛ (сканлюкс, йопамиро) не получено. *Диагноз:* ЛА на йогексол (16.09.20, 2.12.21), йопромид (3.10.21): АШ. ЛА на йодиксанол, йоверсол, йопромид, йомепрол, йобитридол. В дальнейшем проведено контрастное исследование с введением йопамиДОЛА – без реакций. Таким образом, благодаря проведенному тестированию было подобрано йРКС, на которое нет ЛА.

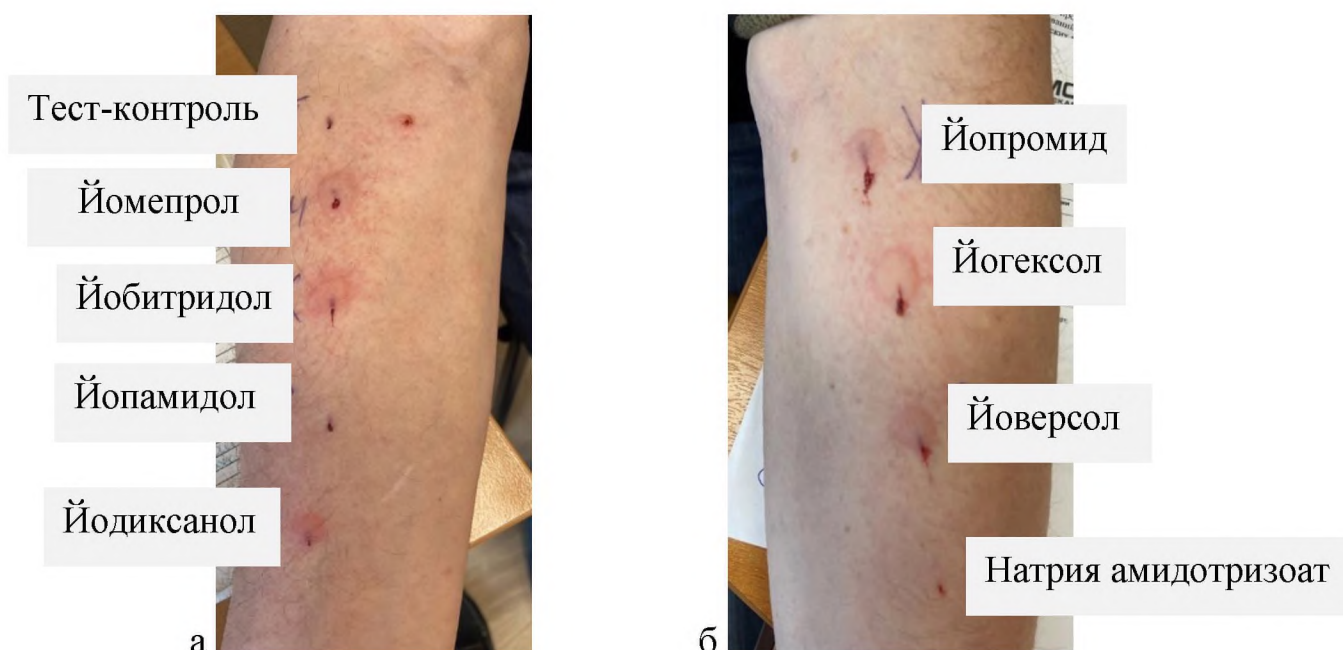


Рисунок 53 (а, б). Результаты в/к тестов (разведение ЛП 1:10, оценка результатов через 20 минут): а. с йомепролом (35 мг йода в мл), йобитриДОЛОМ (25 мг йода в мл), йодиксанолоМ (32 мг йода в мл) – результаты положительные; с йопамиДОЛОМ (37 мг йода в мл) – результат отрицательный; б. с йопромидом (37 мг йода в мл), йогексолоМ (35 мг йода в мл), йоверсолоМ (35 мг йода в мл) – результат положительный, натрием амидотризоатом (37 мг йода в мл) – результат отрицательный.

Таким образом, при ЛГНТ к йРКС соотношение женщин и мужчин 1,3:1, Ме возраста – 53,0 года. Клинические проявления в виде крапивницы (57,4%) встречаются чаще, чем анафилаксия (37,3%). Подавляющее большинство реакций (88,5%) развивается на первое введение йРКС. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционными аллергенам выявлена у 13,1%. Основными ЛП-триггерами являются натрия амидотризоат (27,9%), йогексол (26,2%), йопромид (23,0%). ЛАНТ подтверждена в 15,7% случаев. В 68,4% случаев ЛАНТ на йРКС возникла на первое введение ЛП. Время между перенесенной реакцией и проведением кожного тестирования статистически достоверно меньше (в 2,4 раза) у пациентов с подтвержденной ЛАНТ. Основными триггерами ЛАНТ являются йопромид (42,1%) и йогексол (31,6%). Перекрестная ЛАНТ на йРКС отмечена в 36,8% случаев. Наибольший профиль безопасности при ЛАНТ на йРКС у натрия амидотризоата и йобитридола, которые не содержат карбамоиловые группы, а наименьший профиль безопасности – у йопромида. Клинические проявления ЛАНТ на йРКС в виде крапивницы/АО (52,6%) и анафилаксии (47,4%) встречаются примерно в одинаковом проценте случаев. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 5,3% случаев.



■ *ЛАЗТ на йРКС*

По данным анамнеза ЛАЗТ на йРКС можно предположить у 44 пациентов (женщины – 21, мужчины – 23, соотношение 1:1,1; средний возраст  $57,49 \pm 16,57$  лет (максимальный возраст – 79, минимальный – 1,7); Me – 62,0, Q<sub>1</sub> – 51,0, Q<sub>3</sub> – 67,5). В среднем ЛАЗТ развивается через 26,5 часа после введения йРКС: в течение 24 часов – у 34 пациентов (77,3%) (у 1 пациента – МПЭ во время введения, у 1 – через 15 минут после исследования), то есть по времени развития – это немедленные реакции), через 48 часов – у 4 (9,1%), через 72 – у 3 (6,8%), через 144 часа – у 1 (2,3%), неизвестно – у 2 (2,3%). Отличия возраста дебюта ЛАЗТ на йРКС между женщинами (Me – 64,0) и мужчинами (Me – 61,0) статистически незначимы ( $p > 0,05$ , U-тест) (рис. 54).

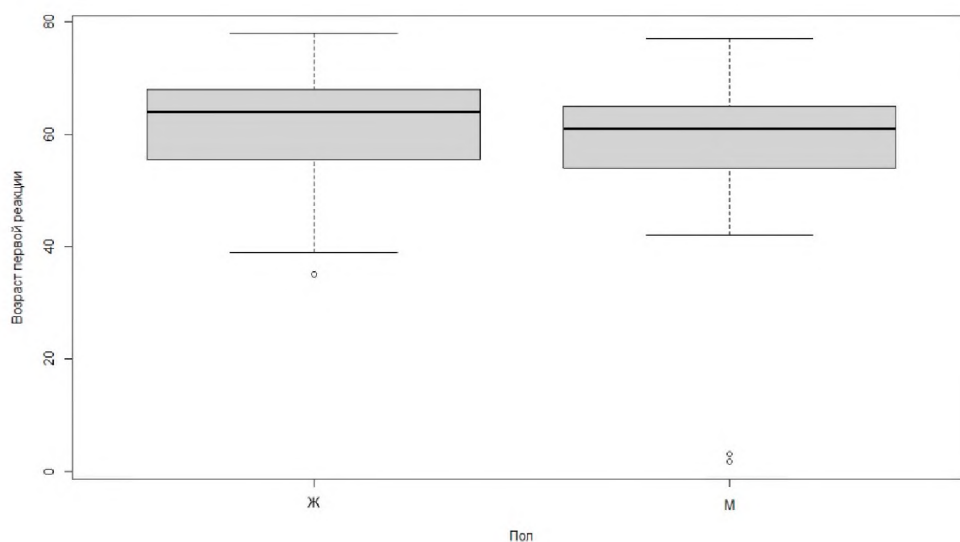


Рисунок 54. Возраст дебюта ЛАЗТ на йРКС у женщин (n=21) и мужчин (n=23) ( $p > 0,05$ , U-тест)

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 5 (12,2%) пациентов, нет сенсibilизации к ингаляционным аллергенам - у 36 (87,8%), неизвестно - у 3.

ЛАЗТ на 1 введение йРКС отмечено у 23 пациентов (52,3%), на 2-е – у 15 (34,1%), на 3-е – у 3 (6,8%), на 4-е – у 1 (2,3%), на 6-е – у 2 (4,6%). Таким образом, у 52,3% пациентов можно предположить скрытую сенсibilизацию. 39 (88,6%)

пациентов перенесли 1 реакцию, 4 (9,1%) – 2 реакции, 1 (2,3%) – 3 реакции. ЛАЗТ проявлялась МПЭ у 43 пациентов (97,7%), SDRIFE – у 1 (2,3%).

Причинно-значимые йРКС, вызвавшие развитие ЛАЗТ: йогексол – у 23 пациентов (52,3%), йодиксанол – у 9 (20,5%), йопромид – у 6 (13,6%), йоверсол – 4 (9,1%), йопамидол – у 1 (2,3%), йобитридол – у 1 (2,3%), название йРКС неизвестно – у 1 (2,3%) (рис. 55).



Рисунок 55. йРКС, вызывающие ЛАЗТ (n=44)

Кожное тестирование проведено 38 пациентам: положительный результат получен у 7 (18,4%) пациентов (женщины – 3, мужчины – 4), отрицательный результат – у 31. Среднее время между тестированием и перенесенной ЛАЗТ у пациентов с положительными кожными пробами – 23,61 месяц (Ме – 5,0 месяцев) (в течение года – 5 пациентов, через 2 года – 1, через 10 лет – 1), с отрицательными кожными пробами – 17,96 месяцев (Ме – 6,0 месяцев) (в течение года – 25 пациентов, 1-3 лет – 4, более 3 лет – 2) ( $p > 0,05$ , U-тест). Время между введением йРКС и развитием реакции составило: у пациентов с отрицательными кожными пробами – 26,1 час (Ме – 24,0 часа), у пациентов с положительными кожными пробами – 22,71 часа (Ме – 24,0 часа) ( $p > 0,05$ , U-тест).

Из 7 пациентов с положительными кожными пробами у 5 (71,4%) ЛАЗТ возникла на первое введение йРКС. Клинически ЛАЗТ проявлялась МПЭ у всех пациентов. Кожное тестирование проведено 5 пациентам в течение года после реакции, 1 – через 2 года, 1 – через 10 лет. ЛП-триггером был йогексол у 4 пациентов, йодиксанол – у 1, йопромид – у 1, йоверсол – у 1. Реакция развилась в течение суток у 6 пациентов, через 3 суток – у 1 (таблица 26).

У всех пациентов аппликационные тесты были отрицательными. У 5 пациентов в/к пробы были положительными с несколькими йРКС, то есть перекрестная ЛАЗТ отмечена в 71,4% случаев. У 2 пациентов получен положительный результат в/к пробы с йодиксанолом, а реакция была на йогексол. ЛА не отмечена на натрий амидотризоат у всех 7 пациентов, на йобитридол – у 5, на йомепрол – у 5, на йогексол – у 4, на йопаמידол – у 4, на йоверсол – у 3, на йопромид – у 3. Сенсibilизация к йодиксанолу отмечена у всех пациентов. У 1 пациентки выявлена сенсibilизация ко всем йРКС, кроме натрия амидотризоата. Таким образом, выявлено, что наибольший профиль безопасности у натрия амидотризоата, наименьший профиль безопасности у йодиксанола (таблица 27). Таким образом, чувствительность в/к тестирования для диагностики ЛАЗТ на йРКС низкая и составляет 18,4%, но высокая специфичность – 100,0%. Частота ложноотрицательных результатов – 81,6%, положительная предсказательная ценность – 100,0%.

В клиническом примере №7 показан положительный результат кожного тестирования с несколькими йРКС у пациента с ЛАЗТ на первое введение ЛП. Пациент Л. (пациент №3), 61 года, обратился на консультацию в Институт иммунологии 29.04.2016. *Жалобы* на непереносимость рентгеноконтрастных препаратов. *Фармакологический анамнез*: Пациент наблюдается у сосудистого хирурга с диагнозом: Ишемия нижних конечностей 4 степени, состояние после гильотинной ампутации правой нижней конечности на уровне нижней трети голени. Мультифокальный атеросклероз. Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз. Безболевая ишемия миокарда. В ноябре 2015 г. впервые проведено исследование с введением йРКС (йоверсола) (ангиография со-

Таблица 26 – Характеристика пациентов с положительными результатами кожных проб на йРКС при ЛАЗТ (n=7)

№	пол	Возраст дебюта реакции	Клинические проявления реакции	Время между реакцией и тестированием (мес.)	На какое введение препарата	Кол-во реакций	Время развития реакции (час)	йРКС-триггер
1	ж	73	МПЭ	1,5	2	1	5	Йогексол
2	м	77	МПЭ	24	6	3	24	Йопромид
3	м	60	МПЭ	5	1	1	72	Йоверсол
4	м	54	МПЭ	0,75	1	1	3	Йодиксанол
5	м	47	МПЭ	120	1	1	7	Йогексол
6	ж	61	МПЭ	2	1	1	24	Йогексол
7	ж	66	МПЭ	12	1	1	24	Йогексол

Сокращения: МПЭ – макулопапулезная экзантема

Таблица 27 – Положительные результаты кожного тестирования с йРКС при ЛАЗТ (n=7)

№	ЛП-триггер	Апликационные тесты																
		Ат	Йб	Йв	Йг	Йд	Йл	Йм	Йп	Ат	Йб	Йв	Йг	Йд	Йл	Йм	Йп	
1	Йг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Йп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Йв	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Йд	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Йг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Йг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Йг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен.

Сокращения: Ат – натрия амидотризоат, Йб – йобитридол, Йв – йоверсол, Йг – йогексол, Йд – йодиксанол, Йл – йопамидол, Йм – йомепрол, Йп – йопромид.

судов нижних конечностей). Через 3 дня после исследования развилась распространенная зудящая сыпь, которая разрешилась без дополнительных назначений в течение нескольких дней. После этого йРКС не применяли. Для решения вопроса о методе лечения показано проведение коронароангиографии с контрастированием. Обратился для тестирования с йРКС. *Аллергоanamнез*: не отягощен. Скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами – отрицательные. *Общий осмотр*: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Носовое дыхание свободное. ЧДД 17 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 130/80 мм рт. ст. Пульс – 62 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Учитывая механизм развития реакции (ЛАЗТ), нетяжелые проявления, тестирование с ЛП проводилось амбулаторно (через 5 месяцев после перенесенной реакции). *После получения информированного согласия проведено кожное тестирование с ЛП*: кожные тесты (оценка результата через 48 часов). Аппликационные тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), йопромидом (370 мг йода в мл), йогексолом (350 мг йода в мл), йоверсолом (350 мг йода в мл), натрием амидотризоатом (370 мг йода в мл), йомепролом (350 мг йода в мл), йобитридолом (250 мг йода в мл), йодиксанолом (320 мг йода в мл), йопамидолом (370 мг йода в мл) – результаты отрицательные. В/к тесты с: 0,9% раствором NaCl (отрицательный контроль), йогексолом (35 мг йода в мл), йодиксанолом (32 мг йода в мл), йоверсолом (35 мг йода в мл), йопромидом (37 мг йода в мл), йопамидолом (37 мг йода в мл), йомепролом (35 мг йода в мл) – результаты положительные, йобитридолом (25 мг йода в мл), натрием амидотризоатом (37 мг йода в мл) – результаты отрицательные (рис. 56 (а, б, в)).

В результате проведенного тестирования подтверждена ЛА на йогексол (Омнипак), йодиксанол (Визипак), йоверсол (Оптирей), йопромид (Ультравист), йомепрол (Йомерон), йопамидол (сканлюкс, йопамиро). Применение этих препаратов запрещено. Данных за ЛА на натри амидотризоат (новотризоат, урографин и пр.), йобитридол (Ксенетикс) не получено. *Диагноз*: ЛА на йогексол, йодиксанол, йоверсол, йопромид, йомепрол, йопамидол.



Рисунок 56 (а, б, в). Результаты в/к тестов (разведение ЛП 1:10, оценка результатов через 48 часов): а. с йоверсом (35 мг йода в мл), йогексом (35 мг йода в мл), йопаמידом (37 мг йода в мл) – результаты положительные, отрицательный контроль (0,9% раствор NaCl); б. с йодиксанолом (32 мг йода в мл), йопромидом (37 мг йода в мл) – результаты положительные, натрием амидотризоатом (37 мг йода в мл) – результат отрицательный; в. с йомепролом (35 мг йода в мл) – результат положительный, йобитридом (25 мг йода в мл) – результат отрицательный.

В дальнейшем проведено контрастное исследование с введением йобитридола – без реакций. Таким образом, благодаря проведенному тестированию было подобрано йРКС, на которое нет ЛА.

В таблице 28 представлена характеристика пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на йРКС.

Таблица 28 – Характеристика пациентов с ЛАНТ и ЛАЗТ на йРКС

Показатель	ЛАНТ (n=19)	ЛАЗТ (n=44)	OR (CI 95%)
Возраст дебюта реакции, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	60 [50,0; 67,0]	62 [51,0; 67,5]	P>0,05**
Пол, n/%			
Женский, n/%	13/68,4	21/47,7	2,373 (0,764-7,375)
Мужской, n/%	6/31,6	23/52,3	0,421 (0,136-1,310)
ЛП-триггер, n/%			
Йопромид	8/42,1	6/13,6	3,619* (1,065-12,296)
Йогексол	6/31,6	23/52,3	0,342 (0,113-1,038)
Йомепрол	2/10,5	-	-
Йодиксанол	2/10,5	9/20,5	0,389 (0,076-1,980)
Натрия амидотризоат	2/10,5	-	-
Йоверсол	1/5,3	4/9,1	0,476 (0,050-4,537)
Йобитридол	1/5,3	-	-
Йопамидол	-	1/2,3	-
Количество реакций (М; max)	1,5; 7	1,6; 5	P>0,05**
1 реакция, n/%	15/78,9	39/88,6	0,481 (0,114-2,036)
>1 реакции, n/%	4/21,1	5/11,4	2,080 (0,491-8,809)
Реакция на первое введение, n/%	13/68,4	23/52,3	1,978 (0,637-6,148)
Атопия, n/%	1/5,3	5/12,2	0,433 (0,047-3,984)
Клинические проявления, n/%			
Анафилаксия	9/47,4	-	-
Крапивница/АО	10/52,6	-	-
МПЭ	-	43/97,7	-
SDRIFE	-	1/2,3	-

Таблица 28 (окончание)

Показатель	ЛАНТ (n=19)	ЛАЗТ (n=44)	OR (CI 95%)
Количество положительных кожных проб/%			
Йопромид	13/68,4	4/57,1	1,625 (0,273-9,659)
Йогексол	6/31,6	3/42,9	0,615 (0,104-3,658)
Йомепрол	4/19,1	2/28,6	0,667 (0,092-4,810)
Йодиксанол	7/36,8	7/100	-
Натрия амидотризоат	3/15,8	-	-
Йоверсол	6/31,6	4/57,1	0,346 (0,058-2,057)
Йобитридол	3/15,8	2/28,6	0,469 (0,060-3,648)
Йопамидол	5/26,3	3/42,9	0,476 (0,078-2,916)
Кожные тесты (%)			
Чувствительность	-	18,4	-
Специфичность	100,0	100,0	-
Частота ложноотрицательных результатов	-	81,6	-
Положительная предсказательная ценность	100,0	100,0	-

\* – показатель OR клинически значим, \*\* – U-тест.

Условные обозначения: М – среднее значение, max – максимальное количество реакций, Me – медиана, n – количество пациентов, Q<sub>1</sub> – нижняя квартиль, Q<sub>3</sub> – верхняя квартиль.

Сокращения: SDRIFE – симметричная лекарственная экзантема с поражением складок и сгибов, АО – ангиоотек, КАД – контактный аллергический дерматит, ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа, ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа, ЛП – лекарственный препарат, МПЭ – макулопапулезная экзантема.

Таким образом, соотношение женщин и мужчин при ЛАНТ составляет 2,2:1, при ЛАЗТ – 1:1,1. Отличия возраста дебюта ЛАНТ и ЛАЗТ на йРКС между мужчинами и женщинами статистически незначимы ( $p > 0,05$ , U-тест). У женщин первая реакция ЛАНТ к йРКС возникает раньше (Me – 53,0 года), чем ЛАЗТ (Me – 64,0 года) ( $p < 0,01$ , критерий Вилкоксона) (рис. 57). У мужчин возраст дебюта ЛАНТ



к йРКС (Me – 53,0 года) также раньше, чем ЛАЗТ (Me – 64,0 года) ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона) (рис. 58).

Перекрестные аллергические реакции при ЛАЗТ (71,4%) в 1,9 раза чаще, чем при ЛАНТ (36,8%). Основными триггерами при ЛАНТ являются йопромид и йогексол, при ЛАЗТ – йогексол. Йопромид вызывает ЛАНТ в 3,6 раза чаще, чем ЛАЗТ. Для других йРКС статистически значимых отличий не получено. Наибольший профиль безопасности при ЛАНТ у натрия амидотризоата и йобитридола, при ЛАЗТ – у натрия амидотризоата. При ЛАНТ на йРКС основные клинические проявления – крапивница/АО (52,6%) и анафилаксия (47,4%); при ЛАЗТ – МПЭ (97,7%). Необходимо отметить, что ЛА на первое введение йРКС отмечена в 68,4% случаев при ЛАНТ, в 52,3% случаев при ЛАЗТ, то есть происходит скрытая сенсibilизация. Чувствительность кожных тестов для диагностики ЛАЗТ низкая и составляет 18,4%, но проведение кожных тестов важно, несмотря на невысокий процент информативности, так как это позволяет выявить причинно-значимый ЛП и перекрестно-реагирующие ЛП безопасным для пациентов методом. Чувствительность кожных проб для диагностики ЛАНТ оценить не удалось в связи с невозможностью введения ЛП-триггера из-за риска развития более тяжелой реакции, а клинические проявления ЛАНТ такие же, как при ЛГНТ. Специфичность и положительная предсказательная ценность кожных проб высокая как при ЛАЗТ, так и при ЛАНТ.

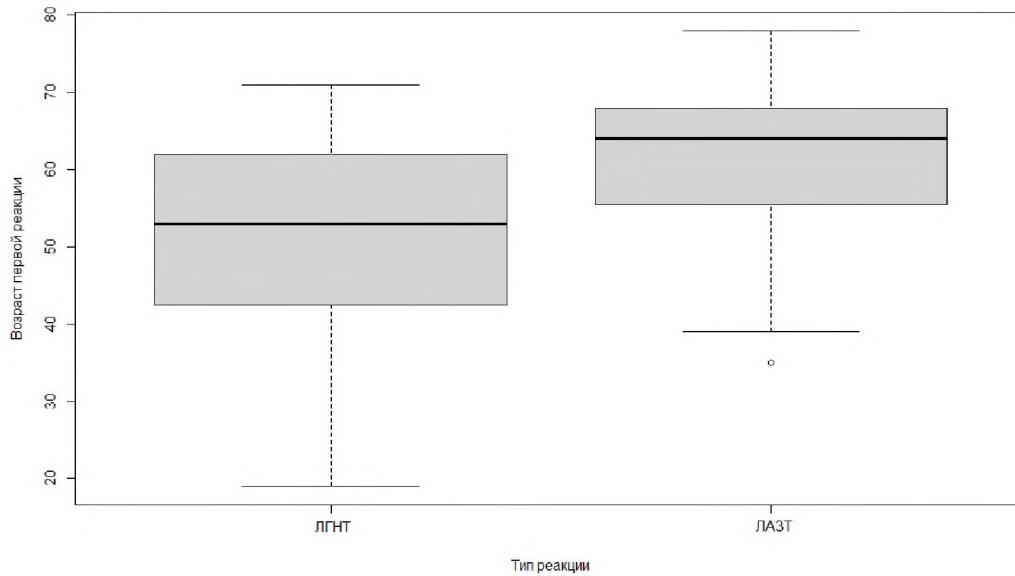


Рисунок 57. Возраст дебюта реакции у женщин с ЛГНТ на йРКС (n=68) и с ЛА3Т на йРКС (n=21) ( $p < 0,01$ , критерий Вилкоксона)

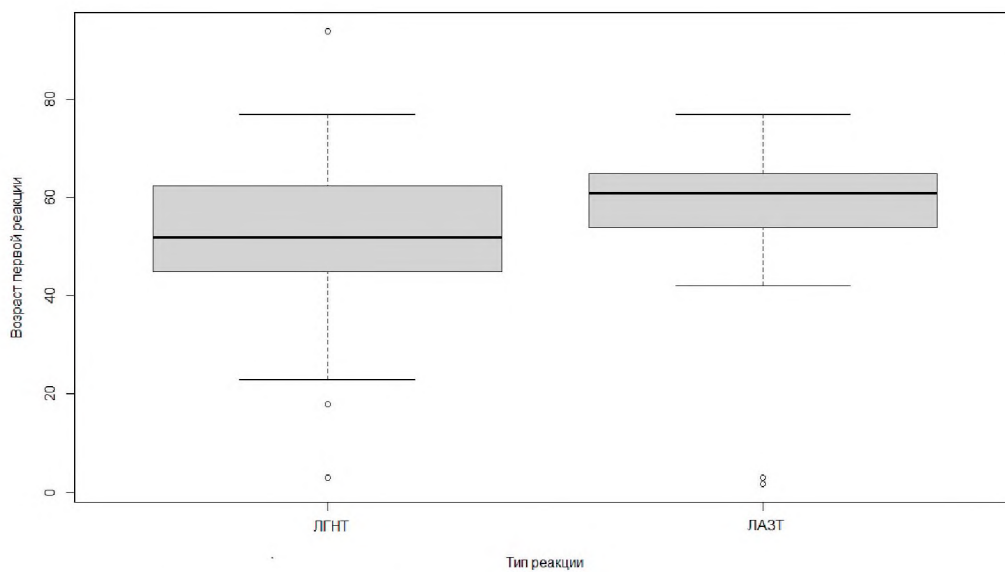


Рисунок 58. Возраст дебюта реакции у мужчин с ЛГНТ на йРКС (n=54) и с ЛА3Т на йРКС (n=23) ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона)

### 3.4.5 Флуконазол

По данным анамнеза предположить ЛА на флуконазол можно было у 27 пациентов. Клинические проявления ЛА на флуконазол: ФЛЭ – у 23 пациентов, МПЭ – у 1, стоматит + вагинит – у 1, ССД – у 1, эритематозные высыпания – у 1. Пациенты, у которых была МПЭ и ССД, на момент развития реакции помимо флуконазола применяли и другие препараты (азитромицин, цефалоспорины, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол). К сожалению, тестирование этим пациентам не проведено, поэтому невозможно выявить причинно-значимый ЛП. У 1 пациентки с эритематозной сыпью на флуконазол кожные тесты были отрицательными, ПДТ с итраконазолом, кетоконазолом были отрицательными, с флуконазолом – положительный. Из сопутствующей патологии у пациентки – общая переменная иммунная недостаточность. У 1 пациента ФЛЭ на флуконазол исключена (кожный тест и ПДТ отрицательные).

Поэтому можно предположить ФЛЭ на флуконазол у 22 пациентов, (женщин – 19, мужчин – 3, соотношение 6,3:1; средний возраст –  $30,39 \pm 10,23$  лет (минимальный – 19 лет, максимальный – 60); Me – 29,0, Q<sub>1</sub> – 23,0, Q<sub>3</sub> – 35,0). Большинство реакций развилось в возрасте 19-30 лет (14 пациентов (63,7%), реже в возрасте 31-40 лет (4 (18,2%), 41-50 лет (3 (13,6%), 51-60 лет (1 (4,6%)) (рис. 59).

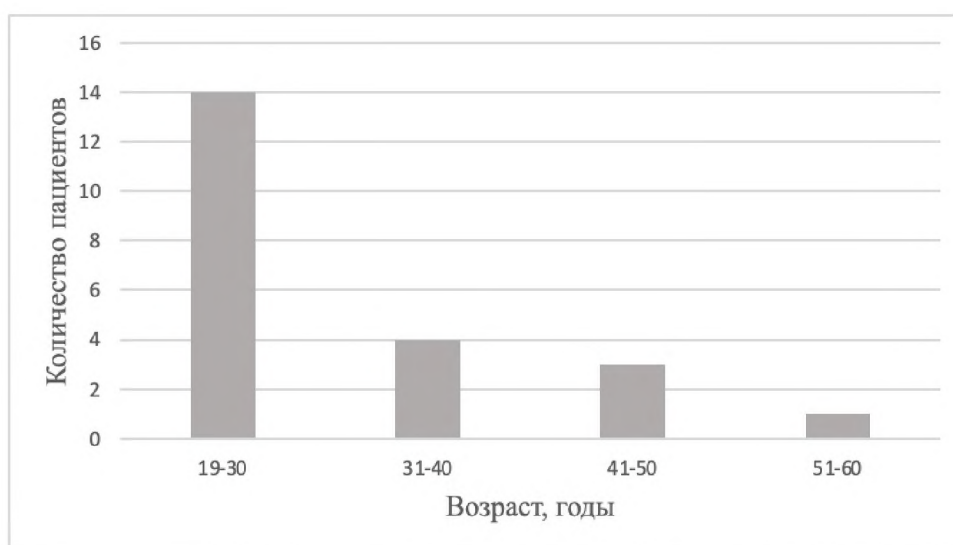


Рисунок 59. Возраст первого эпизода ФЛЭ на флуконазол (n=22)

В данной группе больных женщин в 6 раз больше, чем мужчин, что, вероятно, связано с тем, что женщины применяют флуконазол чаще. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 4 пациентов (18,2%). У 17 (77,3%) пациентов ФЛЭ сопровождалась поражением слизистых оболочек. У 2 (9,1%) пациентов отмечалась одна реакция, у 20 (90,9%) – более одной реакции (2 реакции – у 5, 3 – у 9, 4 – у 4, 5 – у 1, 7 – у 1, 10 – у 1) (рис. 60).

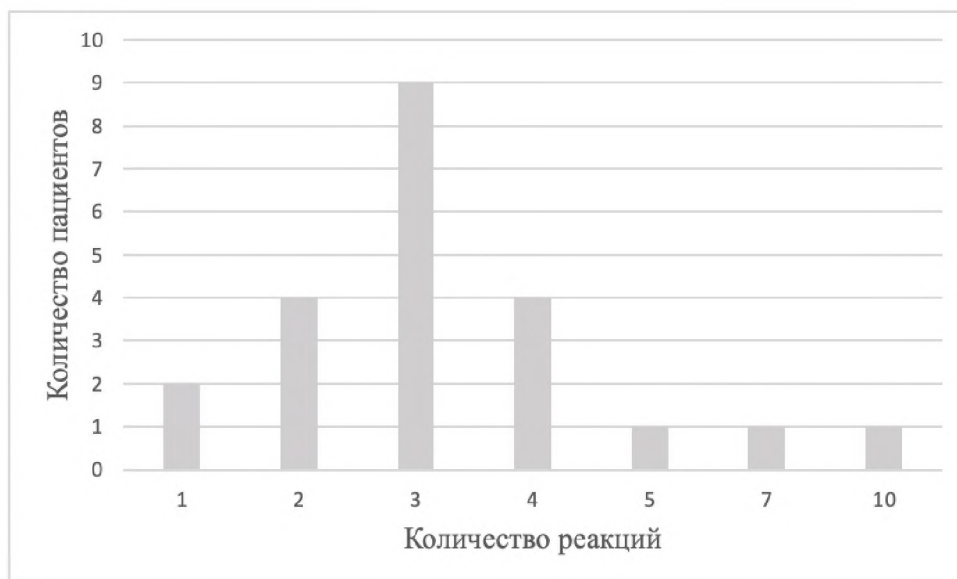


Рисунок 60. Количество реакций ФЛЭ на флуконазол (n=22)

У всех пациентов при последующей реакции ФЛЭ становилась тяжелее (больше пятен, образование булл, поражение слизистых оболочек), но не трансформировалась в другие более тяжелые буллезные дерматозы (ССД, ТЭН). У 3 пациентов сопутствующей патологией был первичный иммунодефицит: у 2 – общая переменная иммунная недостаточность, у 1 – наследственный ангионевротический отек.

При ФЛЭ проводился местный провокационный аппликационный тест (то есть тестирование проводилось на поствоспалительном пятне) (n=12). Время между последней перенесенной реакцией и местным провокационным аппликационным тестом с флуконазолом составило  $2,21 \pm 1,78$  месяца. Положительный результат получен у 5 пациентов (41,7%). Чувствительность

местного провокационного аппликационного теста для диагностики ЛАЗТ на флуконазол при ФЛЭ составила 41,7%, специфичность – 100%, частота ложноотрицательных результатов – 58,3%, отрицательная предсказательная ценность – 12,5%, положительная предсказательная ценность – 100%, общая точность метода – 46,2%. ПДТ с кетоконазолом проведен 17 пациентам, у всех получен отрицательный результат. ПДТ с итраконазолом – 15 пациентам, у всех получен отрицательный результат (таблица 29).

Таким образом, при ФЛЭ на флуконазол не отмечено перекрестной ЛА между противогрибковыми ЛП группы азолов, в том числе имидазолов, то есть ЛА развивается на конкретное действующее вещество.

Таблица 29 – Характеристика пациентов с кожными проблемами с флуконазолом при ФЛЭ (n=22)

№	пол	Возраст дебюта реакции	Клинические проявления	Кол-во реакций	Время между тестированием и реакцией (мес.)	Аппликационный тест				ПДТ	
						Кет	Флу	Игр	Кет	Игр	Игр
1	м	42	ФЛЭ+слиз	5	1	нп	+	нп	-	нп	
2	ж	30	ФЛЭ+слиз	3	1,5	-	+	-	-	нп	
3	ж	27	ФЛЭ	3	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
4	ж	35	ФЛЭ	3	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
5	м	30	ФЛЭ+слиз	4	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
6	ж	46	ФЛЭ+слиз	3	5	нп	+	нп	-	-	
7	ж	60	ФЛЭ+слиз	2	6	нп	-	-	-	-	
8	ж	25	ФЛЭ+слиз	3	4	-	-	-	-	-	
9	ж	29	ФЛЭ+слиз	2	2	нп	нп	нп	-	-	
10	ж	19	ФЛЭ+слиз	2	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
11	ж	23	ФЛЭ+слиз	3	нп	нп	нп	нп	нп	нп	
12	ж	29	ФЛЭ+слиз	1	1	нп	+	нп	-	-	
13	ж	26	ФЛЭ+слиз	4	24	-	-	-	-	-	
14	ж	41	ФЛЭ	2	1	-	-	-	-	-	
15	м	30	ФЛЭ+слиз	1	1	-	-	-	-	-	
16	ж	39	ФЛЭ+слиз	3	12	нп	+	нп	-	-	

Таблица 29 (окончание)

№	пол	Возраст дебюта реакции	Клинические проявления	Кол-во реакций	Время между тестированием и реакцией (мес)	Апликационный тест			ПДТ	
						Кет	Флу	Итр	Кет	Итр
17	ж	22	ФЛЭ+слиз	4	2	-	-	-	-	-
18	ж	35	ФЛЭ+слиз	10	1	нп	нп	нп	-	-
19	ж	29	ФЛЭ	3	12	нп	нп	нп	-	-
20	ж	27	ФЛЭ+слиз	4	14	нп	нп	нп	-	-
21	ж	23	ФЛЭ	3	18	нп	нп	нп	-	-
22	ж	19	ФЛЭ+слиз	7	1	-	-	-	-	-

Условные обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, нп – тест не проведен.

Сокращения: Итр – итраконазол, Кет – кетоконазол, ПДТ – провокационный дозируемый тест, слиз – слизистые оболочки, Флу – флуконазол, ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема.

#### ГЛАВА IV. Обсуждение полученных результатов

ЛГ – это особая область медицины и, в частности, аллергологии. Вопросы, которые затрагивает изучение ЛГ, касаются ятрогенных заболеваний, к которым всегда предьявляется особое внимание. В связи с тем, что модели ЛА на животных до сих пор недоступны, то реакции ЛГ не изучаются во время разработки и в доклинических исследованиях ЛП. Для исследования легких или тяжелых случаев ЛА у пациентов требуется сложная логистика, этическая экспертиза и высокая комплаентность пациентов.

Отделение «Иммунопатологии взрослых» ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России одно из немногих в РФ, где занимаются диагностикой ЛА, и пациенты со всей страны направляются в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России для обследования с целью определения спектра ЛГ.

Учитывая то, что в настоящее время в мире нет одного универсального безопасного теста *in vitro* для диагностики ЛА, то для выявления ЛП-триггера применяют тесты *in vivo*. В связи с тем, что тесты *in vivo* обладают широким спектром побочных эффектов, выбор теста зависит от клинических проявлений реакции, предполагаемого механизма реакции, причинно-значимого ЛП, при этом сохраняется существенный риск развития системной реакции при проведении такого тестирования. Поэтому диагностика ЛА – это непростая задача для врача аллерголога-иммунолога, которая накладывает на него большую ответственность за здоровье пациента [81, 170].

Для того, чтобы диагностика ЛГ была безопасна и эффективна, подход к ней должен быть методичным [169], комплексным и состоять из обязательного сбора фармакологического анамнеза, а также включать тестирование с ЛП по показаниям [6, 15]. Осознавая, что с одной стороны, реакция ЛГ на введение ЛП может быть тяжелой, и даже жизнеугрожающей, очевидно, что, с другой стороны, в крайней степени нецелесообразно и необоснованно запрещать ЛП, прием которых показан пациенту, и даже в некоторых случаях жизненно необходим. Другими словами, непроведение или недостаточная эффективность диагностического обследования



может привести как к тяжелой реакции после приема или повторного введения ЛП, так и к неоправданному ограничению лекарственной терапии.

### **Формирование группы пациентов с предполагаемой ЛГ**

В нашем исследовании на первом этапе за период с 2016 по 2022 гг. на базе отделения «Иммунопатологии взрослых» ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России было проконсультировано 2213 пациентов с предположительной ЛГ в фармакологическом анамнезе, что было выявлено при их обращении в отделение. При проведении анализа полученных данных фармакологического анамнеза пациентов уже на первом этапе исследования ЛГ была полностью исключена у 1285 пациентов, что составило больше половины общей выборки, а именно, 58,1%, то есть в этих случаях была выявлена гипердиагностика ЛГ. Такой большой процент гипердиагностики может быть связан с тем, что многие пациенты считают любую реакцию на ЛП проявлением ЛА, врачи аллергологи-иммунологи не анализируют анамнез или не имеют достаточного времени для этого, не берут на себя ответственность для предоставления заключения, мотивируя это тем, что не могут проводить тесты с ЛП, и т.п. В то же время неаллергические реакции гиперчувствительности составляют приблизительно 77% всех реакций ЛГ и могут быть вызваны веществами многих видов, включая пенициллины и НПВП [103]. ЛП-триггеры могут вызывать высвобождение гистамина (например, ванкомицин) или приводить к активации системы комплемента (например, рентгеноконтрасты).

Исходя из рабочей необходимости, для оптимизации работы врача аллерголога-иммунолога был разработан опросник для пациента с жалобами на ЛГ, который он заполняет на каждый эпизод реакций перед приемом у врача аллерголога-иммунолога (рис. 61). Целью опросника является оценка наличия ЛГ у данного пациента на основании внесенных данных, что должно упростить работу врача аллерголога-иммунолога, так как сбор фармакологического анамнеза занимает большое количество времени (более часа). Кроме этого, при заполнении опросника пациент вспоминает новые аспекты перенесенных реакций.

Опросник состоит из двух страниц, которые заполняет пациент самостоятельно или совместно с врачом аллергологом-иммунологом, выбирая варианты ответов. Опросник включает в себя пункты, заполнение которых поможет значительно сэкономить время на последующий сбор фармакологического анамнеза, не позволит упустить важные моменты опроса и, кроме того, при заполнении опросника пациент вспоминает новые, зачастую важные, аспекты перенесенных реакций. Безусловно, применение опросника не исключает необходимость сбора фармакологического анамнеза, но его использование позволяет уменьшить время консультации, получить более четкую информацию от пациента. Проанализировав ответы пациента на вопросы, врач аллерголог-иммунолог может предположить вероятный причинно-значимый ЛП, клинические проявления, или исключить ЛА. Для определения валидности опросника применялся метод «случайных групп». В качестве критерия валидности применялась экспертная оценка.

38 пациентов (женщин – 28, мужчин – 10, средний возраст –  $40,94 \pm 13,13$  лет, максимальный возраст – 65 лет, минимальный – 17; опросники детей (3 ребенка) заполняли родители) с предполагаемой ЛГ в анамнезе заполнили 72 анкеты. Затем врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России анализировал опросник и делал вывод: ЛА есть, возможна или нет. После этого эксперт в диагностике ЛА анализировал опросник пациента, подробный фармакологический анамнез, собранный им, и комментарий врача аллерголога-иммунолога. Совпадение результатов отмечено в 55 опросниках (76,4%).

Был получен патент 2024664034 на программу для ЭВМ для сбора фармакологического анамнеза у пациентов с ЛГ.

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Пол:  м  ж

Возраст на момент реакции: \_\_\_\_\_

1. Была ли у Вас реакция/реакции на прием лекарств?  Да  Нет  Не знаю

Если ответ да или не знаю, то продолжить ответы на вопросы:

Название лекарства					
Способ применения лекарства					
Причина приема лекарства					
Через какое время после приема лекарства развилась реакция?					
Какая длительность приема лекарства до реакции?					
Через сколько дней после отмены лекарства развилась реакция?					
Применение лекарства впервые?					
Через сколько времени после начала реакции отменено это лекарство?					
Сколько всего было реакций на это лекарство?					
Впоследствии применяли ли это лекарство без реакций?					

2. Описание реакции:

2.1 Высыпания на коже:  Да  Нет  Не знаю

Если да, то указать:

2.1.1 Локализацию высыпаний на коже:

Лицо  Грудь  Живот  Спина  Руки  Ноги  Другая \_\_\_\_\_

2.1.2 Описание высыпаний:

- Волдырь («как жалит крапива», «укус комара»)
- Пузырь (размер более 1 см, содержит жидкость)
- Везикула (пузырек, размер до 5 мм, содержит жидкость)
- Папула («прыщ» без гнойничка)
- Пустула («прыщ» с гнойничком)
- Пятно (не возвышается над поверхностью кожи)
- Шелушение
- Покраснение
- Другое

2.1.3 Длительность высыпаний	До суток	1-3 дня	4-7 дней	8-14 дней	15-28 дней	Более 28 дней	Не знаю

2.2 Кожный зуд:  Да  Нет  Не знаю  
 2.3 Эрозии на слизистых оболочках:  Да  Нет  Не знаю

2.3.1 Если да, то указать какая слизистая:

Глаз  Полости рта  Половых органов  Другая \_\_\_\_\_

2.4 Отек:  Да  Нет  Не знаю

2.4.1 Если да, то указать локализацию отека:

Глаза  Губы  Язык  Горло  Кисть  Стопа  Другая \_\_\_\_\_

2.4.2 Длительность отека	Несколько часов	До суток	1-3 дня	4-7 дней	Более 7 дней	Не знаю

	Да	Нет	Не знаю
2.5 Увеличение лимфатических узлов			
2.6 Боли в суставах			
2.7 Боли в животе			
2.8 Затруднение дыхания			
2.9 Свисты в груди			
2.10 Насморк			
2.11 Изменение голоса			
2.12 Нарушение глотания			
2.13 Слабость			
2.14 Тошнота/рвота/понос (подчеркнуть)			
2.15 Снижение артериального давления			
2.16 Потеря сознания			
2.17 Повышение температуры			
2.18 Другое			

3. Где применяли лекарство, вызвавшее реакцию?

Лечебное учреждение  Вне лечебного учреждения

4. Обращались ли Вы за медицинской помощью для лечения реакции?

Да  Нет  Не знаю

5. Была ли госпитализация для лечения реакции:  Да  Нет

6. Чем лечили реакцию? Нашатырь/Антигистаминные препараты/Гормоны/Адреналин/Не знаю/Другое

7. Есть ли медицинские документы, подтверждающие перенесенную реакцию?  Да  Нет

8. Сколько времени прошло после перенесенной реакции?

До 1 месяца	От 1 месяца до 1 года	От 1 года до 3-х лет	Более 3-х лет

9. Были ли еще аллергические реакции на другие лекарства?  Да  Нет  Не знаю  
 Если да, то перечислить название лекарств:

\_\_\_\_\_

Рисунок 61. Опросник для пациента с предполагаемой ЛА. Заполняет пациент на каждую перенесенную реакцию.

## **Формирование групп пациентов в зависимости от предполагаемого механизма развития ЛГ/ЛА**

На втором этапе исследования после сбора фармакологического анамнеза пациенты с предполагаемой ЛА (n=928, соотношение женщин и мужчин = 2,3:1) были разделены на 3 группы согласно выявленному типу ЛГ: ЛГНТ (n=650), ЛАЗТ (n=293), иммунокомплексные реакции (n=6). Таким образом, показано, что ЛГНТ встречается чаще, чем ЛАЗТ (по нашим данным, в 2,2 раза), при этом полученные данные совпадают с опубликованными данными зарубежных коллег [146, 281, 302] (рис. 62). При этом была выявлена интересная статистически подтвержденная закономерность, что у детей по сравнению с взрослыми риск развития ЛГНТ был в 2,9 раза выше, чем ЛАЗТ (OR 2,891 (CI 95% 1,668-5,009) (рис. 63). Кроме того, было отмечено, что иммунокомплексные реакции относятся к очень редким проявлениям ЛГ (0,7%), которые проявлялись в виде сывороточной болезни у 4 пациентов, а феномена Артюса – у 2. У 21 пациента (2,3%) по данным фармакологического анамнеза можно было предположить ЛГ на разные ЛП-триггеры, развивающуюся по различным механизмам.

При анализе литературных данных было выявлено, что в ранее проведенных исследованиях различными авторами было показано, что у женщин ЛГ отмечается чаще, чем у мужчин [22, 302]. Тот же самый вывод был сделан и в нашем исследовании. Причем, как при ЛГНТ, так и при ЛАЗТ, соотношение женщин и мужчин в выборке было одинаковым и составило 2,3:1. Данная закономерность позволяет предположить гипотезу, что женщины больше привержены к лечению и к обращению к врачам за медицинской помощью.

Медиана возраста выявления первой реакции у пациентов также была одинаковой при немедленной и замедленной ЛГ и составила 38,0 лет. Отмечено, что более, чем в 50% случаев, дебют ЛГНТ происходит в возрасте 18-50 лет, ЛАЗТ – 18-40 лет.

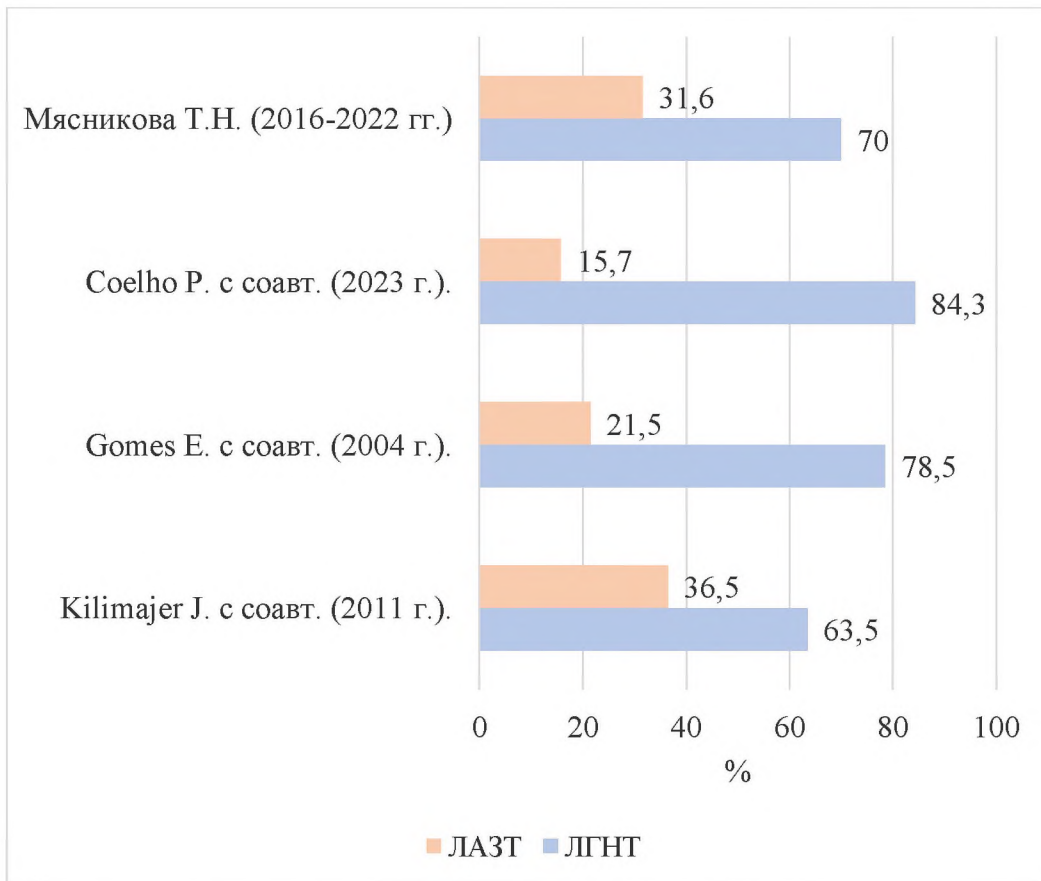


Рисунок 62. Частота встречаемости ЛГНТ и ЛАЗТ

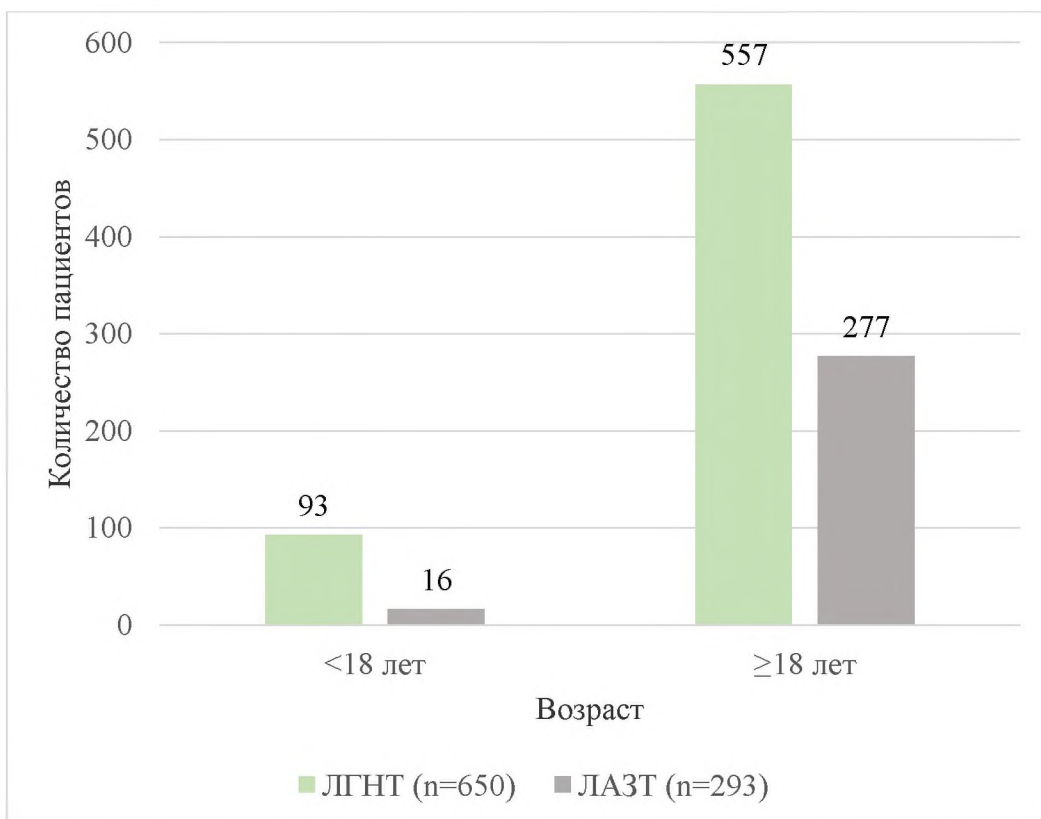


Рисунок 63. Частота встречаемости ЛГНТ и ЛАЗТ у детей и взрослых

Анализ частоты развития ЛА различных типов показал, что ЛАЗТ развивается реже, чем ЛГНТ, у детей в 5,8 раз, а у взрослых – в 2,0 раза. В среднем у пациентов отмечались 1,9 реакций на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП при ЛГНТ; 1,6 реакций при ЛАЗТ.

Проведен анализ каждой группы пациентов в зависимости от клинических проявлений перенесенных реакций.

Анализируя клинические проявления, выявлено, что при ЛГНТ (n=650) крапивница/АО встречались в 58,5% случаев, а анафилаксия в 34,4%. Таким образом, тяжелые реакции ЛГНТ в виде анафилаксии встречаются в 2,1 раза реже, чем нетяжелые проявления.

ЛАЗТ проанализирована у пациентов (n=347), обратившихся в отделение «Иммунопатологии взрослых», за период с 2012 по 2022 гг. Основными клиническими проявлениями ЛАЗТ были МПЭ (54,2%) (что полностью совпало с результатами Fiszenson-Albala F. и соавт., в их случае МПЭ встречается в 56% случаев) [28] и ФЛЭ (24,8%). По данным литературы, частота встречаемости ФЛЭ среди других поражений кожи колеблется в широких пределах (2,5-22%) [157, 328]. КАД и тяжелые кожные аллергические реакции встречались реже.

МПЭ наиболее часто отмечена у пациентов старше 60 лет (28%), что отличает данную группу от других. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что у пожилых пациентов часто встречаются различные экзантемы, возникновение которых, пациенты, как правило, связывают с приемом ЛП, и на этапе сбора фармакологического анамнеза не всегда удается четко определить генез высыпаний.

У женщин МПЭ возникает чаще, но соотношение женщин и мужчин в разных возрастных группах отличается и в среднем составляет 2,3:1. Но в детском возрасте соотношение девочек и мальчиков примерно равное (1:1,2).

В среднем у пациентов отмечалось 1,3 реакций в виде МПЭ на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество реакций – 5). Основным ЛП-триггером МПЭ являются аминопенициллины (39,9%).

ФЛЭ наиболее часто развивалась в возрасте 19-40 лет (63,5%), что отмечено и в зарубежных работах [156]. Это можно объяснить тем, что, учитывая показания к назначению основных причинно-значимых ЛП, их принимают именно пациенты этой возрастной группы. В нашем исследовании среди детей был только 1 случай ФЛЭ.

В возрастных группах 31-50 лет соотношение мужчин и женщин равное, что также можно объяснить тем, что димеркаптосульфат натрия наиболее часто применяют мужчины.

Среднее количество реакций в виде ФЛЭ (3,49 эпизодов на 1 пациента, максимальное количество реакций – 20) больше, чем при других реакциях ЛАЗТ, что, вероятнее всего, связано с поздней диагностикой данного состояния, хотя у ФЛЭ есть четкие клинические маркеры (высыпания в виде пятен на одном и том же месте, поствоспалительная пигментация на месте высыпаний, увеличение количества высыпаний с каждым эпизодом, возможно поражение слизистых оболочек). Необходимо отметить, что, как правило, данная реакция не относится к жизнеугрожающей (за исключением генерализованной буллезной формы ФЛЭ).

При ФЛЭ бывает трудно выявить причинно-значимый ЛП, так как пациенты принимают одномоментно большое количество ЛП, не могут назвать принимаемые ЛП, не придают значения приему некоторых ЛП.

Основными ЛП-триггерами ФЛЭ были димеркаптосульфат натрия (в настоящее время не производится) (28,2%) и флуконазол (27,1%).

В отличие от других клинических проявлений ЛАЗТ, при ФЛЭ кожное тестирование проводится именно на месте поствоспалительной пигментации. В 25,9% случаев ЛП-триггер выявлен с помощью кожного тестирования (местный провокационный тест). Если прошло много времени после реакции и поствоспалительной пигментации нет, то проведение кожного тестирования нецелесообразно.

КАД встречался в 7,2% случаев, женщин было в 4 раза больше мужчин. У детей КАД не зафиксирован. КАД подтвержден в 24% случаев. Основными ЛП-триггерами были амфеникол, кетопрофен, раствор йода, антисептики.



ССД и ТЭН отмечен в 6,9% случаев. Противосудорожные препараты были основными ЛП-триггерами (45,8%) тяжелых буллезных дерматозов. DRESS отмечен в 1,7% случаев. У 4 из 6 пациентов ЛП-триггером были также противосудорожные ЛП. Таким образом, основной группой ЛП-триггеров, вызывающих тяжелые поражения кожи, являются противосудорожные ЛП.

### **Формирование групп пациентов в зависимости от причинно-значимого ЛП**

Выявлено, что самой многочисленной группой ЛП-триггеров ЛГНТ были НПВП (41,7%), но данная группа препаратов, как правило, вызывает немедленные реакции без участия иммунных механизмов [243, 327].

Следующей группой ЛП по количеству пациентов были йРКС, которые являются причиной развития ЛГ в 18,6% случаев. Но необходимо отметить, что данные ЛП вызывают как ЛГНТ, так и ЛАНТ [180, 287]. Если говорить о ЛАНТ, то основной группой ЛП-триггеров были бета-лактамы антибиотики (18,5%).

Отдельно необходимо остановиться на группе местных анестетиков, ЛА на которую не подтверждена ни у одного пациента, что отмечено и в другом исследовании [168]. Хотя безусловно в литературе описаны единичные случаи ЛА на местные анестетики [44, 72]. Анализ, проведенный Whole M. с соавт. показал, что только у 29 из 2978 пациентов (0,97%) можно было говорить о ЛА на местные анестетики, но, необходимо подчеркнуть, что это обзор публикаций, а не исследование, непосредственно проведенное автором [193].

При ЛАЗТ основной группой ЛП-триггеров были бета-лактамы антибиотики (34,2%). Реже встречались реакции на йРКС (12,7%), НПВП (10,3%), противогрибковые препараты (9,8%).

Таким образом, основными группами ЛП, вызывающими ЛГ, как немедленного, так и замедленного типов, были бета-лактамы антибиотики, НПВП, йРКС (рис. 64), что показано и в других исследованиях (рис. 65).

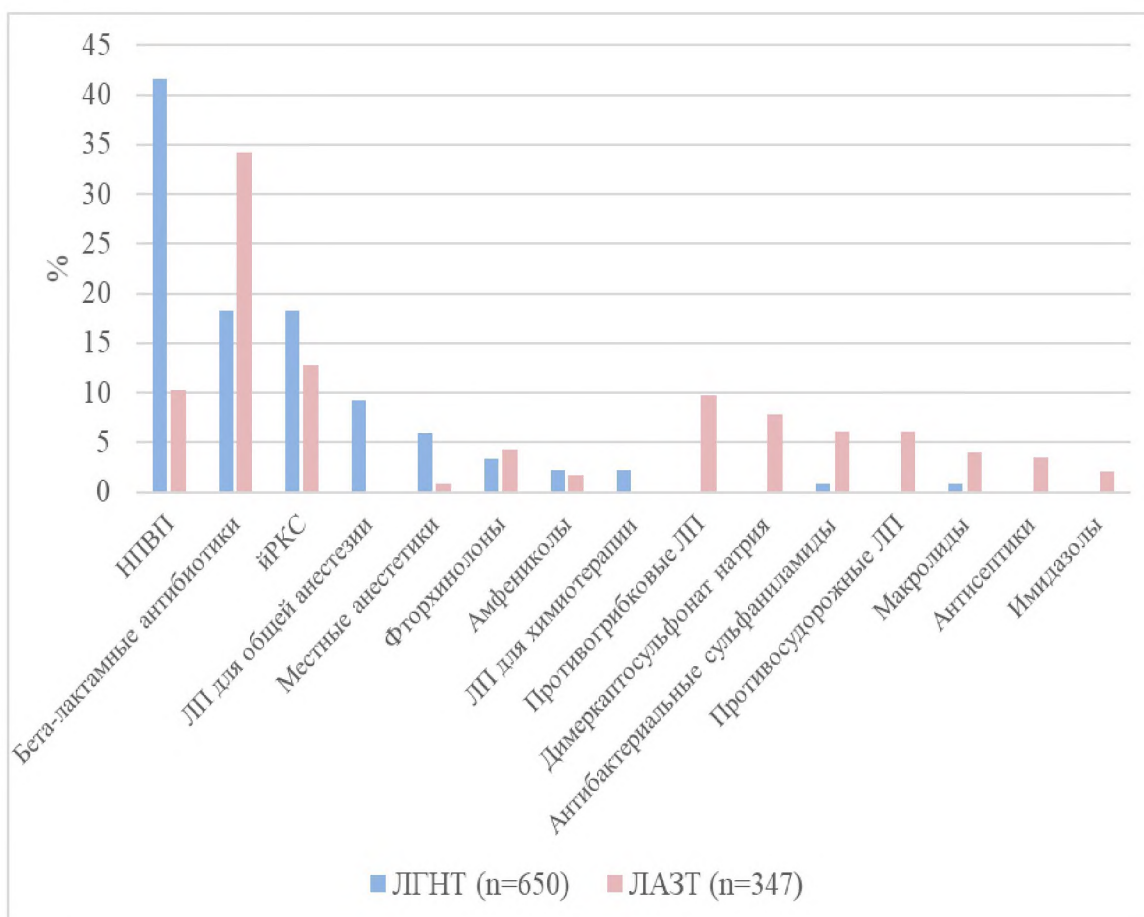


Рисунок 64. Спектр ЛП-триггеров ЛГНТ и ЛАЗТ

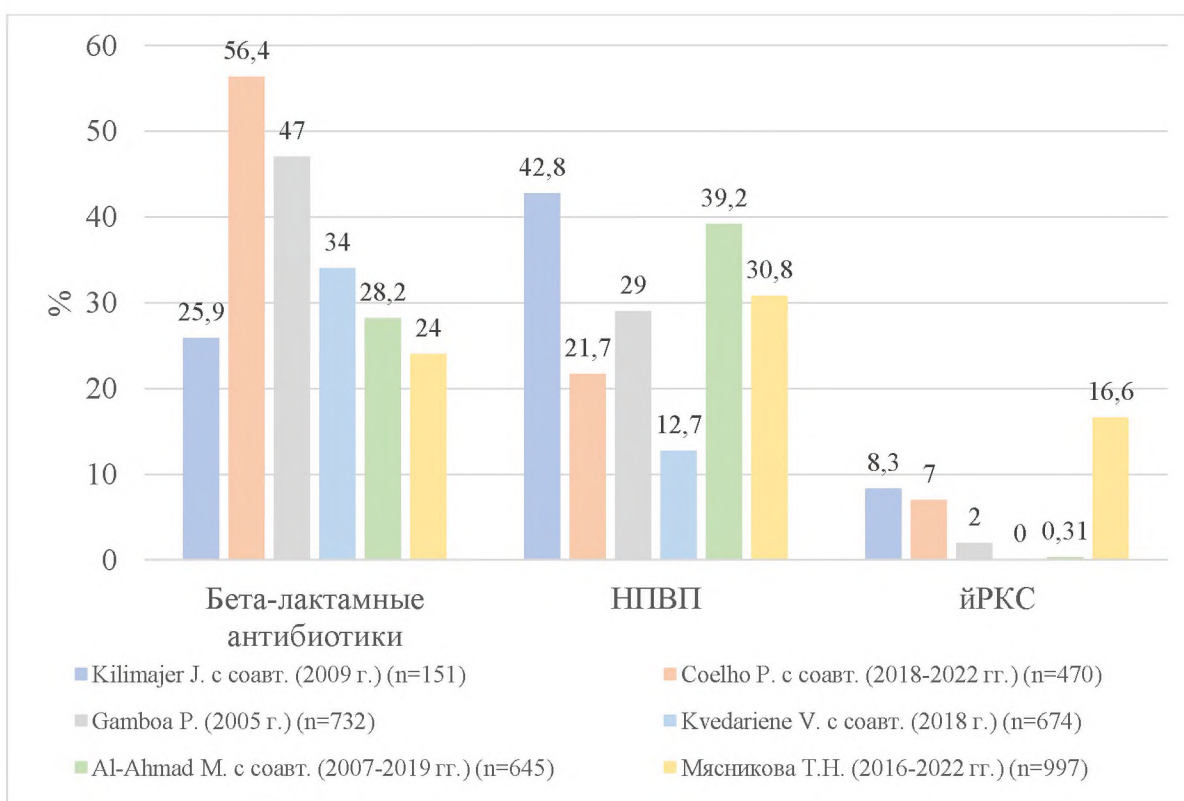


Рисунок 65. Основные группы ЛП-триггеров ЛГ

Следует отметить, что получены различные данные о соотношении ЛГ/ЛА на НПВП и бета-лактамы антибиотики, что, при подробном анализе всех случаев проявления симптоматики, обусловлено различной частотой и доступностью применения ЛП в различных странах. При этом, из полученных данных видно, что на НПВП возникает значительно больше ЛГНТ, чем ЛАЗТ, а на бета-лактамы антибиотики – наоборот.

Интересна закономерность, что по полученным данным частота ЛГ к йРКС значительно выше, по сравнению с данными, приведенными в других исследованиях, что можно объяснить тем, что Институт иммунологии является одним из немногих учреждений в России, в котором проводится тестирование с данной группой ЛП, а проведение рентгеноконтрастного исследования, как правило, необходимо по абсолютным показаниям с невозможностью замены альтернативными методами обследования, и поэтому все пациенты обращаются именно в наше учреждение. При этом выявлено, ЛГНТ к йРКС также встречается чаще, чем ЛАЗТ.

Обращает на себя внимание тот факт, что на ЛП для общей анестезии развиваются только ЛГНТ, а на противогрибковые ЛП, димеркаптосульфонат натрия, противосудорожные препараты, антисептики, имидазолы – только ЛАЗТ.

Тестирование *in vivo* проведено при ЛГНТ 328 пациентам (50,5%), при ЛАЗТ – 225 (64,9%). При этом очень важно отметить, что существует целый ряд причин, при которых проведение провокационного тестирования *in vivo* не всегда возможно. К ним относится возможность замены ЛП на другую группу, риск развития тяжелой реакции, отказа пациента от тестирования и т.д.

Учитывая риск развития реакции различной степени тяжести при проведении провокационного тестирования с ЛП *in vivo*, перед проведением тестирования пациент в обязательном порядке подписывал информированное согласие, которое было разработано совместно с юристами для защиты врача в случае развития реакции у пациента при проведении обследования (рис. 66).

Я,

(Ф.И.О. пациента)

“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ г. рождения, зарегистрированный по адресу:

(адрес места жительства гражданина)

даю информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство провокационное тестирование с лекарственными препаратами (кожные тесты (прик / аппликационные тесты, в/к тест) и/или провокационный дозируемый тест)

(наименование медицинского вмешательства или медицинской услуги)

для получения специализированной медико-санитарной помощи в условиях стационара по профилю «аллергология и иммунология»

в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства.

(полное наименование медицинской организации)

Медицинским работником

(должность, Ф.И.О. медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснено:

- что целью данного медицинского вмешательства (медицинской услуги) является

(описание цели медицинского вмешательства)

- данное медицинское вмешательство (медицинская услуга) осуществляется методом \_\_\_\_\_

(описание метода, которым осуществляется медицинское вмешательство, с указанием используемых медицинских изделий и лекарственных средств)

- осуществление данного медицинского вмешательства (медицинской услуги) связано с возможным риском: \_\_\_\_\_

(описание возможных рисков, последствий, осложнений, побочных эффектов)

- для достижения целей данного медицинского вмешательства (медицинской услуги), возможно так же проведение иных вмешательств нет

(описание возможных вариантов медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений)

- предполагаемым результатом оказания медицинской помощи является \_\_\_\_\_

(описание предполагаемого результата)

Мне предоставлена информация о применяемых лекарственных препаратах \_\_\_\_\_, в т.ч.:

(наименование лекарственного препарата)

о его безопасности \_\_\_\_\_,

(оценка уровня безопасности)

ожидаемой эффективности \_\_\_\_\_,

(оценка эффективности лекарственного препарата)

степени риска для пациента \_\_\_\_\_,

(степень риска для здоровья)

а также о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата на состояние здоровья пациента: при возникновении нежелательных реакций немедленно обратиться к лечащему врачу.

(порядок действий пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата на состояние его здоровья)

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (название препарата, регистрационный номер):

Мне разъяснено, что лекарственный препарат \_\_\_\_\_  
(наименование лекарственного препарата)

применяется в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению, а именно: для диагностики лекарственной гиперчувствительности, в связи с заболеванием или состоянием, включенным в Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению:

\_\_\_\_\_  
(Наименование заболевания или состояния (групп заболеваний или состояний), код по МКБ-10)

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от медицинского вмешательства (медицинской услуги), или потребовать его (ее) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных ч. 9 ст. 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Мне предоставлена возможность задать все интересующие меня вопросы о данном медицинском вмешательстве. Ответы даны в доступной для меня форме, меня удовлетворяют и являются достаточными для принятия добровольного информированного решения.

Сведения о выбранных мною лицах, которым в соответствии с п. 5 ч. 3 ст. 19 и ч. 7 ст. 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии здоровья лица, законным представителем которого я являюсь.

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О. пациента)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О. медицинского работника)

“ \_\_\_\_\_ ”

\_\_\_\_\_ г.

\_\_\_\_\_  
(дата оформления)

Рисунок 66. Информированное добровольное согласие на проведение тестирования с лекарственными препаратами\*

\* – утвержденной формы информированного добровольного согласия (ИДС) на тестирование с лекарственными препаратами в настоящее время нет.

Представлен шаблон для разработки ИДС на медицинское вмешательство.

Безусловно, что при проведении тестирования риски развития реакции у пациента были минимизированы: этапность выполнения кожных тестов, начиная с более безопасных (прик-, аппликационный тесты), проведение ПДТ при отрицательном результате кожного тестирования в случае диагностики ЛА, начало тестирования с минимальных концентраций ЛП и т.п. Следует подчеркнуть, что ПДТ проводится, как правило, с целью исключить ЛГ, а не подтвердить ее.

Перед проведением тестирования всем пациентам была разъяснена необходимость данного обследования, были согласованы все ЛП, с которыми будет проведено тестирование. Но, непосредственно при проведении обследования, пациент не будет знать, с каким ЛП в данный момент проводится тестирование. Кроме этого, в обязательном порядке проводится тестирование с плацебо, чтобы оценить психологическое состояние пациента и оценить возможность развития неспецифической реакции, предъявления жалоб, не обусловленных действием ЛП на организм пациента.

В результате проведенного провокационного тестирования выявлены ЛП, а именно: тримеперидин, бензодиазепин, фентанил, пропофол, местные анестетики, на которые ЛАНТ была полностью исключена у всех пациентов. В случае йРКС и НПВП диагноз ЛГНТ не вызывал сомнения, учитывая фармакологический анамнез, в котором указана четкая связь развития реакции с приемом ЛП. Кроме этого, при ЛГНТ к НПВП пациенты отмечали неоднократные реакции на эту группу ЛП (рис. 67).

Были выявлены ЛП, на которые у всех пациентов была исключена ЛАЗТ, это – висмут трикалия дицитрат, гепарины, парацетамол, ингибиторы протонной помпы. Необходимо отметить, что ЛАЗТ на йРКС выявлена по данным анамнеза, учитывая клинические проявления, развитие реакции после применения одного ЛП, и в некоторых случаях подтверждена кожными тестами (рис. 68).

Благодаря проведенному тестированию, диагноз ЛАНТ полностью снят в 12,2% случаев, ЛАЗТ – в 15,3%.



Рисунок 67. Спектр ЛП-триггеров ЛГНТ, учитывая подтвержденный и неподтвержденный диагнозы, отрицательные кожные пробы при не проведенном ПДТ



Рисунок 68. Спектр ЛП-триггеров ЛАЗТ, учитывая подтвержденный и неподтвержденный диагнозы, отрицательные кожные пробы при не проведенном ПДТ



## **Формирование групп пациентов, учитывая ЛП-триггеры, наиболее часто вызывающие ЛГ**

На третьем этапе работы проведен анализ частоты встречаемости ЛГ в зависимости от причинно-значимого ЛП и выделены группы ЛП-триггеров, которые наиболее часто вызывали ЛГ/ЛА, что позволило провести анализ полученных данных. Сформированы следующие группы пациентов в зависимости от причинно-значимого ЛП (бета-лактамы антибиотики (n=239), НПВП (n=307), ЛП для общей анестезии (n=60), йРКС (n=164), флуконазол (n=27) для проведения углубленного анализа и разработки методического подхода к диагностике ЛГ/ЛА в сформированных группах.

## **Анализ и обобщение результатов исследования в сформированных группах в зависимости от ЛП-триггера**

На четвертом этапе в сформированных группах проведена оценка демографических, клинических данных, провокационного тестирования с ЛП, определены отдельные ЛП с наименьшим риском развития ЛГ, оценена информативность кожного тестирования для диагностики ЛА, изучены антигенные детерминанты внутри группы бета-лактамы антибиотиков.

Первая группа – это пациенты с ЛА на бета-лактамы антибиотики, которые наиболее часто вызывают как ЛАНТ, так и ЛАЗТ. Ранее считали, что ЛА развивается на бета-лактамы кольцо, и поэтому при ЛА в анамнезе на ЛП из данной группы, такие как пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, запрещали всю группу бета-лактамы антибиотиков. Это приводило к формированию устойчивости бактериальной флоры ввиду необоснованности запрета на применение всей группы бета-лактамы антибиотиков и начала терапии сразу с группы резерва. В результате исследований было отмечено, что ЛА развивается, как правило, не на бета-лактамы кольцо, а на боковую R1 цепь, реже на цефалоспориновое кольцо при аллергии на препараты цефалоспоринового ряда. Учитывая вышесказанное, была проанализирована группа бета-лактамы антибиотиков для выявления причинно-значимых

аллергенных детерминант, отвечающих за перекрестную лекарственную аллергию, для определения их значимости в уточнении патогенеза заболевания.

Анализируя исследуемую группу ЛА на бета-лактамы антибиотики по данным фармакологического анамнеза можно было предположить у 239 пациентов, при этом ЛАНТ и ЛАЗТ примерно у одинакового количества пациентов (120 и 119 соответственно). После проведенного обследования ЛАНТ исключена у 17 пациентов, ЛАЗТ – у 24. Таким образом, нельзя было исключить ЛАНТ у 103 пациентов, ЛАЗТ у 95. В обоих случаях женщин было больше в 2,2-2,8 раза, медиана возраста дебюта реакции – 34,0-41,0 год. Статистически значимой разницы в возрасте дебюта ЛАНТ и ЛАЗТ получено не было.

При изучении причинно-значимых бета-лактамов антибиотиков по данным фармакологического анамнеза были выявлены отличия среди ЛП-триггеров в зависимости от типа ЛА: при ЛАНТ в 73,8% случаев реакция развивается на цефалоспорины, при ЛАЗТ – в 90,5% случаев на аминопенициллины (рис. 69).

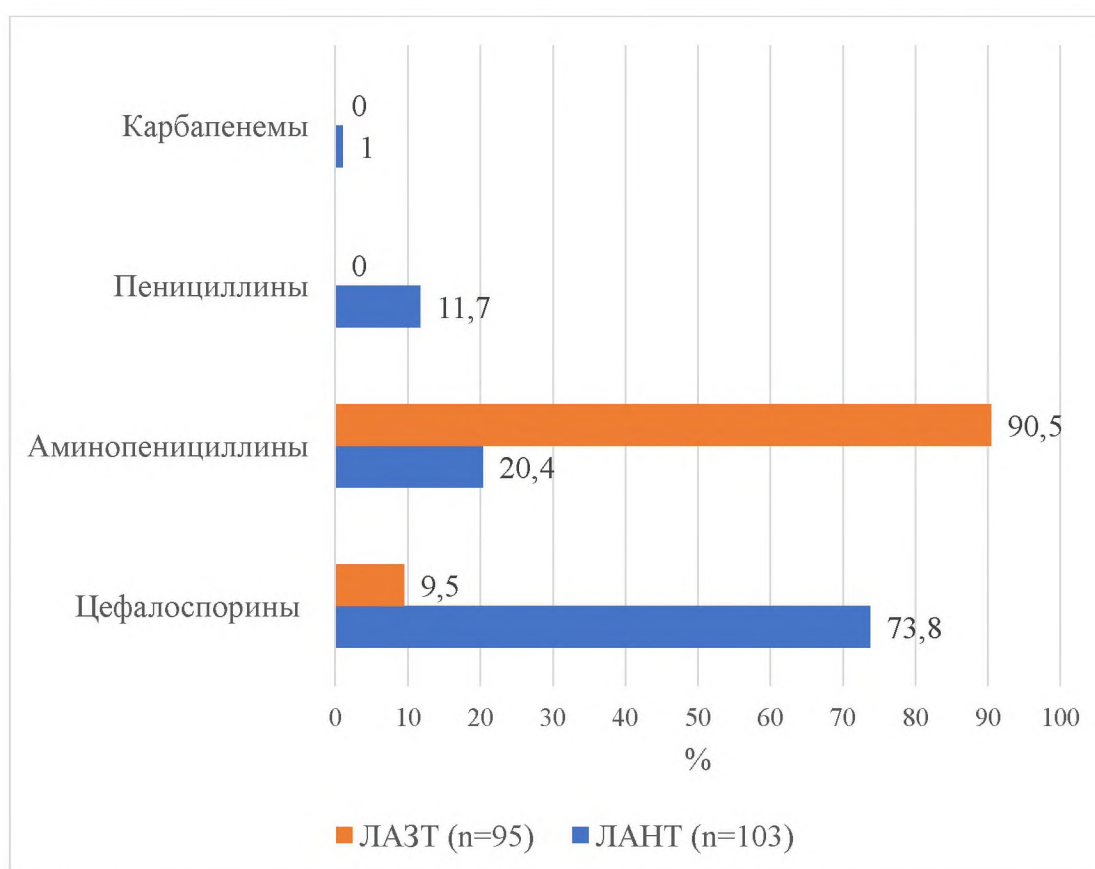


Рисунок 69. Бета-лактамы антибиотики-триггеры ЛА

Отмечены статистически достоверные отличия в ЛП-триггерах в зависимости от типа реакции: риск развития ЛАНТ на цефалоспорины в 34,6 раз выше, чем ЛАЗТ (OR 34,582 (CI 95% 14,935-80,076)), чем ЛАЗТ; риск развития ЛАЗТ на аминопенициллины в 34,6 раз выше, чем ЛАНТ (OR 34,582 (CI 95% 14,935-80,076)).

Среди антибиотиков цефалоспоринового ряда цефтриаксон был основным ЛП-триггером как ЛАНТ, так и ЛАЗТ (рис.70).

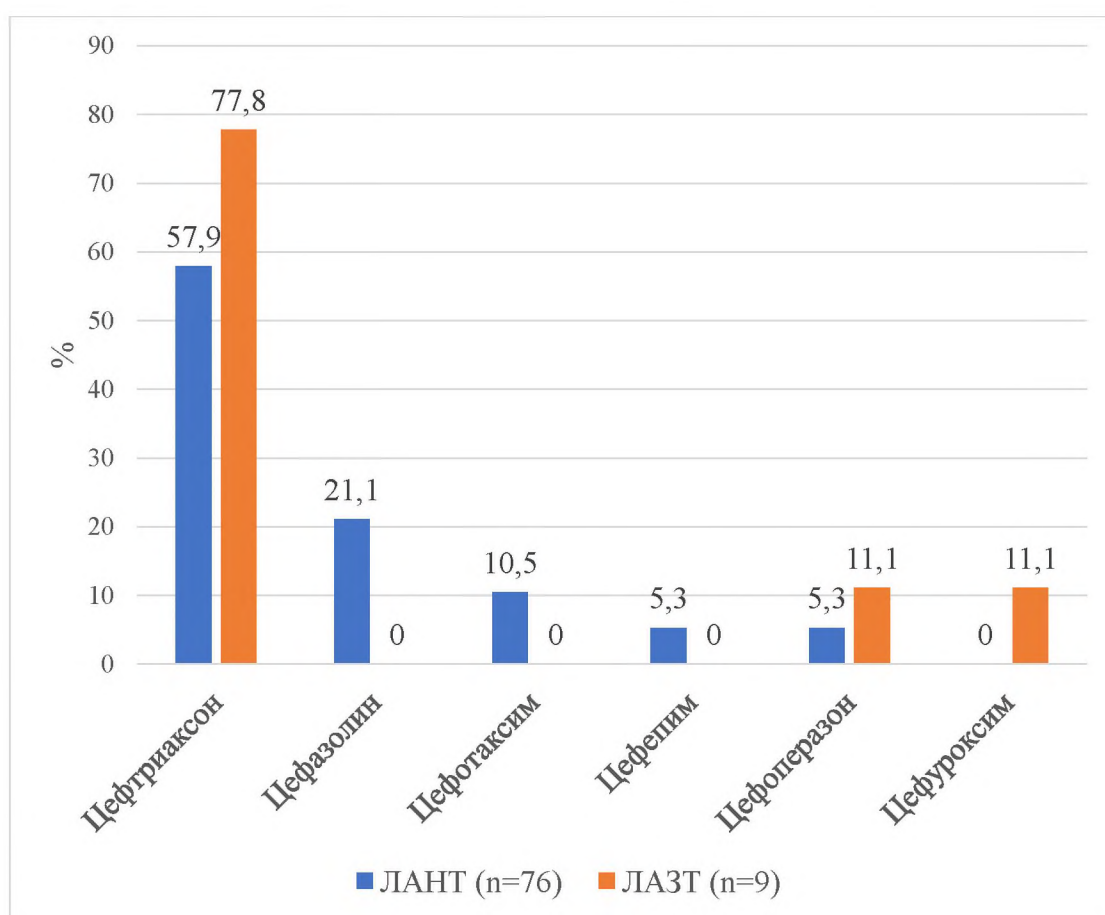


Рисунок 70. Антибиотики цефалоспоринового ряда – триггеры ЛА

При ЛАНТ на бета-лактамы преобладали тяжелые проявления (анафилаксия в 64,1% случаев), что также показано в другом исследовании, проведенном одним из главных специалистов в мире в области диагностики ЛА на бета-лактамы [104]. Тяжелые реакции при ЛАНТ на бета-лактамы в виде анафилаксии встречаются в 1,6 раз чаще, чем нетяжелые.

Показано, что риск развития тяжелой реакции на бета-лактамы антибиотики в виде анафилаксии был выше у пациентов более старшего возраста (Me – 42,3 года) по сравнению с крапивницей/АО (Me – 33,5) ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

При ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики подавляющее большинство реакций проявлялось в виде МПЭ (в среднем в 93,7%: на аминопенициллины – 97,7%, на цефалоспорины – 55,6%), которая не относится к тяжелым проявлениям.

Необходимо отметить, что в Европе повторные реакции при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики встречаются в 2 раза реже (10,1%), чем по нашим данным (20,4%), что возможно связано с тем, что в Европе лечение антибиотиками доступно только по назначению врача и предоставлению рецепта [104]. Обращает на себя внимание, что повторные реакции при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики встречаются в 2,3 раза реже, чем при ЛАЗТ (47,7%), что, вероятнее всего, можно объяснить тем, что при ЛАНТ проще установить причинно-следственную связь с приемом ЛП, преобладают тяжелые проявления (анафилаксия в 64,1% случаев), в связи с чем, у пациентов формируется фобический синдром перед дальнейшим применением ЛП, и они обращаются за консультацией к специалисту. Таким образом, повторную реакцию ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики можно было профилактировать у каждого 5-го пациента, а ЛАЗТ – у каждого 2-го.

Следует подчеркнуть, что повторные реакции и при ЛАНТ, и при ЛАЗТ были более тяжелыми, чем при первой реакции. При ЛАНТ в 43% случаев повторная реакция проявлялась в виде АШ при первой реакции в виде крапивницы/АО, то есть реакция становилась жизнеугрожающей. Если повторная реакция имела те же клинические проявления, то они были более тяжелыми. При ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики повторная реакция имела те же клинические проявления, но она также была, как правило, более тяжелой (увеличение площади и интенсивности высыпаний), но не отмечалось трансформации клинических проявлений в более тяжелые типы реакций, такие как ССД, ТЭН, DRESS.

Интересно то, что в 60,3% случаев ЛАНТ развилась после первого применения бета-лактаманного антибиотика при проведении очередного курса лечения, в 12,7% – после первого в жизни введения ЛП (необходимо принимать во внимание, что возможно, пациент не помнит или не знает, что ранее применял этот ЛП), в 27,0% – на 5-7 день курса лечения. Из этого следует, что происходит сенсбилизация, которая клинически проявляется сразу после очередного контакта с ЛП-аллергеном. Таким образом, первое введение цефалоспорина при проведении очередного курса лечения наиболее опасно для развития ЛАНТ.

Статистически достоверно, что среднее время развития ЛАНТ на бета-лактаманые антибиотики после перорального приема (45,6 минут) больше, чем при парентеральном применении (в/м – 8 минут, в/в – 1-3 минуты) ( $p=0,01$ , U-тест).

Диагностика ЛА *in vitro*, в том числе к бета-лактаманым антибиотикам, ограничена к применению из-за низкой информативности. Для диагностики ЛАЗТ нет доступных диагностикумов в клинической практике. Для диагностики ЛАНТ применяется метод определения специфических IgE к бета-лактаманым антибиотикам, но чувствительность данного метода зависит от причинно-значимого ЛП и в настоящее время достаточно низкая (0-50%), хотя специфичность метода высокая (83,3-100%) [198, 317]. В нашем исследовании у 2 пациентов из 6 после перенесенного АШ на амоксициллин выявлены положительные IgE к аминогруппе; у 2 пациентов – положительные IgE к пенициллину V после крапивницы и АШ на цефазолин, из них у 1 пациента результат анализа ложноположительный. У пациентов с ЛАНТ на цефалоспорины (n=31, за исключением 2 пациентов с АШ на цефазолин) ни у одного пациента не выявлены специфические IgE к структурам бета-лактаманного кольца, но и в результате провокационного тестирования *in vivo* ни у одного пациентка не подтверждена ЛАНТ на бета-лактаманое кольцо. Безусловно при ЛАНТ целесообразно начинать тестирование с ЛП с методов *in vitro* для получения дополнительной информации. Учитывая низкую чувствительность тестов *in vitro*, давать заключение о возможности применения ЛП без тестирования *in vivo* не рекомендуется.

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам при ЛАНТ и ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики выявлена примерно в одинаковом количестве случаев (21,1-20,5% случаев соответственно).

При ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики кожные тесты и ПДТ проведены 38 пациентам, из них с причинно-значимым ЛП 21. При ЛАЗТ на аминопенициллины тестирование проведено 52 пациентам, из них отрицательные кожные пробы – у 17 (но ПДТ не проведен), положительные кожные пробы – у 33, отрицательные кожные пробы и положительный ПДТ – у 2; на цефалоспорины – 9 пациентам. В результате проведенного провокационного тестирования с ЛП *in vivo* показано, что аминопенициллины являются основным ЛП-триггером при ЛАЗТ (79,6%), а цефалоспорины – при ЛАНТ (90,5%).

У 17 пациентов с подтвержденной ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики выявлена ЛГ на другие группы ЛП: у 10 – ЛГНТ к НПВП, у 4 – к фторхинолонам, у 1 – ФЛЭ на антибактериальные сульфаниламиды, у 1 – крапивница/АО на нимесулид, у 1 – ЛГНТ к натрию амидотризоату. У 3 пациентов с подтвержденной ЛАЗТ в виде МПЭ на аминопенициллины выявлена ЛГ/ЛА и к другим группам ЛП: у 2 – ЛГНТ к НПВП, у 1 – ЛАЗТ (МПЭ) на НПВП из группы производных пропионовой кислоты.

Оценивая информативность кожного тестирования для диагностики ЛА на бета-лактамы антибиотики отмечено, что она выше при ЛАЗТ, чем при ЛАНТ (чувствительность – 94,3/63,2% соответственно; частота ложноотрицательных результатов – 5,7/36,8%; отрицательная предсказательная ценность – 92,3/70,8%; общая точность – 96,6/80,6%). При этом специфичность и положительная предсказательная ценность кожного тестирования для ЛАЗТ и ЛАНТ равны и составляют 100%. При комбинации прик- и в/к теста чувствительность кожных проб для диагностики ЛАНТ повышается на 21,1%.

Предполагается, что чувствительность кожного тестирования снижается через 3 года, как при ЛАНТ, так и при ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики [27]. Однако по нашим данным статистически значимой разницы между длительностью временного интервала после перенесенной ЛАНТ и проведением тестирования при

отрицательных (36 месяцев) и положительных (21 месяц) кожных пробах не получено (U-тест,  $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что максимальное время между реакцией и положительным результатом кожных тестов при ЛАНТ составило 84 месяца (7 лет), при ЛАЗТ – 37 лет.

При ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики ни в одном случае не подтверждена ЛА на бета-лактамы кольцо (ЛАНТ на цефалоспорины ( $n=30$ ), ЛАНТ на аминопенициллины ( $n=7$ )), не подтверждена ЛА на дигидротиазинового кольца у всех пациентов после перенесенной ЛАНТ на цефалоспорины с отрицательными кожными пробами с ними и проведенными ПДТ ( $n=17$ ). У 2 пациентов подтверждена ЛА на дигидротиазинового кольца по результатам кожных проб; у 4 – подтверждена ЛА только на цефазолин. То есть сенсibilизация на боковую цепь выявлена в 89,5% случаев, на дигидротиазинового кольца – в 10,5%. У пациентов с ЛАНТ на цефазолин в анамнезе у всех подтверждена ЛА только на цефазолин.

При ЛАЗТ на аминопенициллины сенсibilизация к бензилпенициллину была выявлена в 22,9% случаев (8 пациентов), но, в дальнейшем, 4 пациентам проведен ПДТ с цефалоспорины, то есть была исключена ЛА на бета-лактамы кольцо. 4 пациентам, к сожалению, ПДТ с цефалоспорином не проведен, то есть сенсibilизацию к бензилпенициллину нельзя было исключить в 11,4% случаев. Но, необходимо подчеркнуть, что ни в одном случае по результатам ПДТ ЛА к бета-лактамы кольцу не подтверждена. К сожалению, бензилпенициллин был снят с производства, поэтому продолжение тестирования с данным ЛП было невозможно. И, в дальнейшем, пациенты с ЛАЗТ на аминопенициллины, которым не было проведено кожное тестирование с бензилпенициллином ( $n=6$ ), все переносят цефалоспорины, которые содержат бета-лактамы кольцо. Кроме этого, в нашей стране не зарегистрированы диагностикумы для кожного тестирования с большой и малыми детерминантами бета-лактамы кольца, боковой аминогруппой, клавулановой кислотой.

Таким образом, при ЛА на бета-лактамы антибиотики основной антигенной детерминантой является боковая цепь (ЛАНТ/ЛАЗТ – 89,5/88,6%). Но

при ЛАНТ на цефалоспорины антигенной детерминантой может выступать и дигидротиазиновое кольцо (10,5%), при ЛАЗТ на аминопенициллины – бета-лактамное кольцо (11,4%). Чувствительность кожного тестирования для диагностики ЛАЗТ на бета-лактамные антибиотики выше в 1,7 раз, чем для ЛАНТ. Также выше и отрицательная предсказательная ценность, и общая точность кожного тестирования. Но специфичность и положительная предсказательная ценность кожного тестирования 100% для обоих видов реакций.

С точки зрения антибиотикотерапии важно дать врачу альтернативу назначения другого антибиотика. Очевидно, что при выборе альтернативного бета-лактамного антибиотика для пациента с аллергией на эту группу важно учитывать его потенциальную перекрестную реакцию с соответствующим ЛП. Однако, гипердиагностика, может привести к тому, что пациенту будет запрещено применять препарат, который фактически не может вызвать у него ЛА. В связи с этим, нами была показана важность систематического подхода к выявлению конкретных детерминант молекулы бета-лактамных антибиотиков, ответственных за развитие ЛАНТ и ЛАЗТ, что позволяет сократить количество запрещенных ЛП.

Вторая группа – это пациенты с ЛГ/ЛА на НПВП и парацетамол, которую по данным фармакологического анамнеза можно было предположить при ЛГНТ у 237 пациентов (90,8%), при ЛАЗТ у 36 (у 12 пациентов ЛАЗТ исключена). Ранее показано, что у женщин ЛГНТ к НПВП встречается чаще [31], что также подтверждено и в нашем исследовании (ЛГНТ к НПВП в 3 раза чаще отмечена у женщин). Что касается детской популяции, то показано, что у мальчиков ЛГНТ к НПВП встречается чаще [137, 271]. По нашим данным, у девочек и мальчиков ЛГНТ к НПВП встречалась в равном проценте случаев. Но при анализе группы неаллергической лекарственной гиперчувствительности к НПВП в виде крапивницы/ангиоотека и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) (НЛГКА) показано, что, у мальчиков риск развития этого типа реакции к НПВП в 3 раза выше, чем у девочек (OR 3,136 (CI 95% 1,394-7,055)).



По данным различных исследований основной причиной ЛГНТ к НПВП являются разные препараты, в том числе АСК, ибупрофен [175, 187, 202, 232], по другим данным – метамизол [149, 150], что, вероятнее всего, связано с частотой применения того или иного ЛП в различных странах. По нашим данным основным ЛП-триггером был метамизол (59,5%), реже встречались реакции на производные пропионовой кислоты (44,3%), АСК (40,9%). Основными клиническими проявлениями были крапивница/АО (69,2%).

Группа ЛГНТ к НПВП была подразделена на подгруппы. Самая многочисленная подгруппа включала неаллергическую лекарственную гиперчувствительность (НЛГ (n=168 (70,9%)), которая была подразделена в зависимости от клинических проявлений в виде крапивницы/АО и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) (НЛГКА) (n=127 (53,6%)) и респираторных проявлений (НЛГР) (n=41 (17,3%)). В нашем исследовании самой большой группой среди ЛГНТ к НПВП была НЛГКА, что показано и в других исследованиях [92, 159, 184, 312]. Отмечено, что у детей риск развития АО при НЛГКА к НПВП в 2 раза выше, чем у взрослых (OR 2,083 (CI 95% 1,025-4,235)).

Подгруппа НЛГКА была подразделена на две подгруппы в зависимости от наличия (НЛГКА+К (n=67)) или отсутствия сопутствующей хронической крапивницы (НЛГКА-К (n=60)). В обеих подгруппах женщин было больше в 3,2-2,1 раза, возраст дебюта реакции при НЛГКА+К был старше (Me – 30,5 лет), чем при НЛГКА-К (Me – 20,5), но это статистически недостоверно ( $p > 0,05$ , U-тест).

Отмечено, что возраст дебюта реакции при НЛГКА+К у женщин (Me – 32,0 года) был старше, чем у мужчин (Me – 16,0) ( $p < 0,01$ , U-тест); у мужчин дебют НЛГКА+К раньше (Me – 16,0), чем НЛГКА-К (Me – 24,0) ( $p = 0,01$ , U-тест).

Показано, что у женщин риск развития НЛГКА+К в 4,8 раза выше, чем НЛГКА-К (OR 4,828 (CI 95% 1,440-16,184)), у мужчин – в 4,8 раз выше риск развития НЛГКА-К (OR 4,828 (CI 95% 1,440-16,184)).

Интересно, что при НЛГКА+К реакции на НПВП после возникновения сопутствующей крапивницы отмечены в 33,3% случаев.

Время развития НЛГКА+К после перорального применения ЛП в 2 раза больше (2,47 ч.), чем при НЛГКА-К (1,22 ч.), но данная разница статистически недостоверна.

Необходимо отметить, что основным клиническим проявлением НЛГКА был АО у детей, как при НЛГКА+К – 56,5%, так и при НЛГКА-К – 70,6%, у взрослых только при НЛГКА-К (53,5%); крапивница у взрослых при НЛГКА+К (47,7%). Риск развития АО у взрослых достоверно ниже, чем у детей. Анафилаксия встречалась в 8,9 раз реже крапивницы/АО.

В подгруппе неаллергической лекарственной гиперчувствительности с респираторными проявлениями (НЛГР) был 41 пациент, женщин в 3,6 раз больше, чем мужчин, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $37,42 \pm 11,08$  лет. В этой подгруппе был только 1 ребенок, что объясняется тем, что респираторные проявления при ЛГНТ к НПВП развиваются, как правило, у пациентов с полипозным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой, которые чаще возникают у взрослых пациентов.

В подавляющем проценте случаев НЛГР проявлялась бронхоспазмом (90,2%). Основной сопутствующей патологией у этой группы пациентов была бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом (92,7%), что показано и в других исследованиях [61, 114].

Обращает на себя внимание то, что в 9,8% случаев у пациентов с НЛГР была сопутствующая крапивница.

Данные по частоте встречаемости ЛГ к парацетамолу и селективным ингибиторам ЦОГ-2 при ЛГ к НПВП различны [182, 183, 228, 314] и варьируют в широких пределах 4-16,1%. В нашем исследовании ПДТ проведен 131 пациенту. Показано, что у пациентов с НЛГКА (n=63), у которых не было реакций в анамнезе на парацетамол и селективные ингибиторы ЦОГ-2, наименьший риск развития ЛГ к целекоксибу (ни в одном случае), к мелоксикаму (в 3,1-6,4%), к нимесулиду (в 3,2-6,4%), к парацетамолу (0-2,5%); при НЛГР (n=15) – к коксибам и парацетамолу (ни в одном случае), к мелоксикам (6,6%), к нимесулиду (6,7%). То есть выявлена 100% переносимость коксибов при НЛГКА и НЛГР. Но есть исследование, в

котором показано, что при НЛГР гиперчувствительность к целекоксибу отмечена у 2 пациентов (4,1%) [82], при этом при крапивнице подтверждена 100% их переносимость [83].

При проведении ПДТ отмечены реакции гиперчувствительности к нимесулиду и мелоксикаму при НЛГКА в 4-7% случаев, к мелоксикаму при НЛГР – в 7%, к парацетамолу – в 2,5% (только при НЛГКА). Необходимо отметить, что в нашем исследовании при указании в фармакологическом анамнезе на ЛГНТ к парацетамолу (9,8-15,8%), мелоксикаму – 3,3% (только НЛГКА), нимесулиду – 2,4-5,6%, коксибам – 2,4% (только НЛГР) ПДТ с причинно-значимыми ЛП не проведены.

Также была выделена группа пациентов с ЛГНТ к НПВП в виде сочетания крапивницы/АО с ринитом/бронхоспазмом (n=15 (6,3%), из них 3 ребенка) (НЛГКАР), что значительно меньше, чем в других исследованиях (25-29,6%) [87, 244]. При этом, как правило, данные клинические проявления могли развиваться одномоментно или поочередно при повторных реакциях. При этом типе реакции отмечена 100% переносимость парацетамола и селективных ингибиторов ЦОГ-2 пациентами без реакций на данные препараты в анамнезе.

Таким образом, неаллергические реакции при ЛГНТ к НПВП отмечены у 183 пациентов (77,2%).

В группе ЛАНТ на НПВП (n=39 (16,5%)) женщин было в 2,9 раза больше, чем мужчин, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП –  $37,14 \pm 20,50$  лет.

Основным ЛП-триггером, как и в группах с неаллергической ЛГНТ, был метамизол (69,2%), но спектр других ЛП-триггеров отличался: на втором месте был мелоксикам (12,8%), далее следовали производные пропионовой кислоты (10,3%). При этом все пациенты переносили НПВП из других подгрупп НПВП, отличающихся по химическому строению.

Также была выделена подгруппа пациентов с реакциями ЛГНТ к НПВП, у которых не представлялось возможным отнести их к неаллергической или аллергической гиперчувствительности (n=15 (6,3%)).

Повторные реакции при неаллергических реакциях ЛГНТ к НПВП встречались значительно чаще (87,4-93,3%), чем при предполагаемой ЛАНТ на НПВП (61,5%).

Около 50% реакций развивалось в период 10-30 минут после перорального приема НПВП при всех видах ЛГНТ. Интересно, что более, чем через 10 часов после перорального приема НПВП, реакции отмечены только при НЛГКА (НЛГКА+К – 5,4%, НЛГКА-К – 3,2%).

При НЛГКА анафилаксия возникала в 10,9 раз реже, чем крапивница/АО, при этом при ЛАНТ – в 2,2 раза реже, то есть риск развития анафилаксии при ЛАНТ в 5 раз больше, чем при НЛГКА (OR 5,017, CI 95% 1,743-14,443). Сопутствующая сенсibilизация выявлена в 31,2% случаев.

ЛАЗТ на НПВП выявлена у 9,1% пациентов, что соответствует данным, полученным в исследовании испанских исследователей (8,9%) [150]. ЛАЗТ на НПВП в 1,8 раз чаще встречалась у женщин, чем у мужчин. Ме возраста дебюта реакции – 30,0 лет. Статистически значимой разницы в возрасте первой реакции между мужчинами и женщинами не получено ( $p > 0,05$ , U-тест). Повторные реакции развивались в 58,8% случаев.

Среди ЛП-триггеров также первое место занимал метамизол (29,4%), на втором месте – производные пропионовой кислоты (10,3%), далее спектр ЛП отличался от ЛГНТ: коксибы – 17,7%, оксикамы – 11,8%.

Основными клиническими проявлениями ЛАЗТ на НПВП, как и при ЛАЗТ на бета-лактамы антибиотики, была МПЭ (35,3%), но в отличие от них ФЛЭ на НПВП была в 29,4%, КАД – в 23,5%.

Систематизированных данных об информативности кожного тестирования для диагностики ЛАЗТ на НПВП в настоящее время нет. По нашим данным, чувствительность кожного тестирования составила 58,8%, частота ложноотрицательных результатов – 41,2%, отрицательная предсказательная ценность – 63,2%, общая точность метода – 75,9%, при этом максимальная специфичность и положительная предсказательная ценность метода.

У 3 пациентов кроме подтвержденной ЛАЗТ на НПВП подтверждена ЛА на другую по химическому строению группу ЛП: у 2 пациентов помимо МПЭ на кетопрофен выявлена ЛАЗТ на другую группу ЛП (у 1 – МПЭ на аминогруппу бета-лактамных антибиотиков; у 1 – ФЛЭ на фенобарбитал); у 1 пациента – МЭЭ на две разные химические подгруппы НПВП (мелоксикам и кеторолак). 2 пациентам с КАД на кетопрофен проведено ПДТ тестирование с ибупрофеном (также производное пропионовой кислоты), получен отрицательный результат, то есть из группы производных пропионовой кислоты у пациентов ЛА на кетопрофен.

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 29,4% случаев.

Третья группа – это пациенты с перенесенной ЛГ на ЛП, применяемые для общей анестезии (n=60 (9,2%)). Трудности диагностики ЛА в этой группе связано с тем, что одновременно применяется несколько групп ЛП [162], при этом помимо ЛП для общей анестезии могут вводиться и антибиотики, и НПВП, и антисептики, и прочие ЛП. В эту группу не были включены пациенты, у которых была подтверждена аллергия на антибиотики, НПВП и другие ЛП.

Все реакции в этой группе были немедленными. Всем пациентам оперативное лечение не проведено из-за развития реакции. Женщин было в 2,5 раза больше, чем мужчин. Ме возраст составляла 38,0 лет. В подавляющем большинстве случаев отмечена анафилаксия (61,7%), которая относится к тяжелым проявлениям ЛГНТ. Частота встречаемости анафилаксии была в 2,5 раза больше, чем нетяжелых проявления ЛАНТ.

Основными предполагаемыми ЛП-триггерами были миорелаксанты периферического действия (81,7%), пропофол (71,7%), фентанил (68,3%).

Тестирование с ЛП проведено 35 пациентам. ЛГ на пропофол (n=34) и фентанил (n=32) исключена у всех пациентов, которым было проведено тестирование. Таким образом, основной группой ЛП, применяемых для общей анестезии, вызывающей ЛА были миорелаксанты периферического действия, что показано и в других исследованиях [49, 54, 174, 192, 228, 251, 274].

Кожное тестирование с миорелаксантом периферического действия – триггером проведено 21 пациенту, однако, только у 15 пациентов можно было утверждать о четкой связи развития ЛГНТ с применением именно миорелаксантов периферического действия. В этой группе пациентов оценена диагностическая значимость кожного тестирования. ЛАНТ подтверждена с помощью кожного тестирования у 9 пациентов (4 пациента – группа аминохинолинов, 5 – группа стероидов), то есть ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия разных по химическому строению подгрупп не подтверждена ни в одном случае, что исключает ЛА на четвертичный аммоний, входящий в структуру миорелаксантов периферического действия. Хотя в некоторых работах показана перекрестная гиперчувствительность между миорелаксантами периферического действия не только за счет четвертичного аммония, но и боковых цепей, а также за счет действия на MRGPRX2 [97, 212]. У 2 пациентов (22,2%) ЛАНТ возникла при первом оперативном вмешательстве, то есть можно говорить о скрытой сенсibilизации, что показано и в другом исследовании [67]. У 8 пациентов (88,9%) реакция была в виде анафилаксии, то есть процент тяжелых реакций при ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия выше.

Чувствительность прик-тестов для диагностики ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия составила 33,3%, а чувствительность прик + в/к тестов была выше и составила 60,0%, то есть чувствительность прик + в/к тестов увеличилась на 26,7%, частота ложноотрицательных результатов снизилась на 33,3% (прик – 73,3%, прик + в/к тесты – 40,0%). Специфичность и положительная предсказательная ценность прик и в/к тестов с миорелаксантами периферического действия высокая и составила 100%.

В дальнейшем всем 35 пациентам проведено оперативное вмешательство под общей анестезией с учетом наших рекомендаций без реакций.

Четвертая группа – это пациенты с ЛГ к йРКС (n=164), из них ЛГНТ – у 120 пациентов (73,2%), ЛАЗТ – у 42 (25,6%), ЛГНТ и ЛАЗТ – у 2 (1,2%), то есть немедленные реакции возникают в 2,9 раза чаще замедленных. Такое же соотношение отмечено и в других исследованиях [120, 179].

У женщин ЛГНТ к йРКС развивалась в 1,3 раза чаще, чем у мужчин; ЛАНТ – в 2,2 раза. При этом ЛАЗТ развивалась в 1,1 раз чаще у мужчин, что отличает эту группу от всех других.

Следует отметить, что возраст дебюта реакций на йРКС (Ме – 53,0-62,0 года), что показано и других исследованиях [50, 53]. Пациенты с ЛГ на йРКС старше, чем в других группах, что можно объяснить более поздним началом применения данной группы ЛП. Отличие возраста дебюта ЛГНТ и ЛАЗТ у мужчин и женщин статистически незначимы ( $p > 0,05$ , U-тест) и в среднем составляли 53,0 года. При этом у женщин возраст дебюта ЛГНТ достоверно раньше (Ме – 53,0 года), чем ЛАЗТ (Ме – 63,5 года) ( $p < 0,01$ , критерий Вилкоксона).

В нескольких исследованиях показана возможность развития реакции на первое введение, но частота этих реакций варьирует в широких пределах от 3,3 до 52% [50, 53, 60, 287]. По нашим данным процент таких реакций выше и зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции: при ЛГНТ – 88,5%, при ЛАНТ – 68,4%, при ЛАЗТ – 71,4%. То есть при ЛАНТ и ЛАЗТ была скрытая сенсibilизация в подавляющем проценте случаев.

Повторные реакции на введение йРКС отмечены при ЛАНТ в 21,1% случаев, при ЛГНТ в 11,5% и ЛАЗТ в 11,6%. Таким образом, при ЛГНТ и ЛАЗТ на йРКС повторные реакции встречаются реже по сравнению с другими группами ЛП.

Медиана времени развития ЛГНТ после введения йРКС – 4 минуты. При ЛАЗТ в 77,3% случаев реакция развивалась в течение 24 часов после введения йРКС.

К основным клиническим проявлениям ЛГНТ к йРКС относится крапивница (57,4%). Более тяжелое проявление в виде анафилаксии встречалось в 1,7 раз реже (37,7%), чем нетяжелые. Однако, при ЛАНТ процент реакций в виде анафилаксии был выше (47,4%). Статистически достоверно, что пациенты с ЛАНТ на йРКС в виде анафилаксии были старше (Ме – 67,0 лет) по сравнению с пациентами с крапивницей/АО (Ме – 48,5 лет) ( $p < 0,05$ , U-тест). Такая же закономерность была отмечена и для пациентов с ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики. ЛАЗТ на йРКС

в подавляющем большинстве случаев (97,7%) проявлялась в виде МПЭ, что характерно для ЛАЗТ и на другие ЛП.

Спектр основных ЛП-триггеров зависил от типа реакции: ЛГНТ – натрия амидотризоат (27,9%), йогексол (26,2%), йопромид (23,0%), ЛАНТ – йопромид (42,1%), йогексол (31,6%), ЛАЗТ – йогексол (52,3%), йодиксанол (20,5%), йопромид (13,6%) (рис. 71).

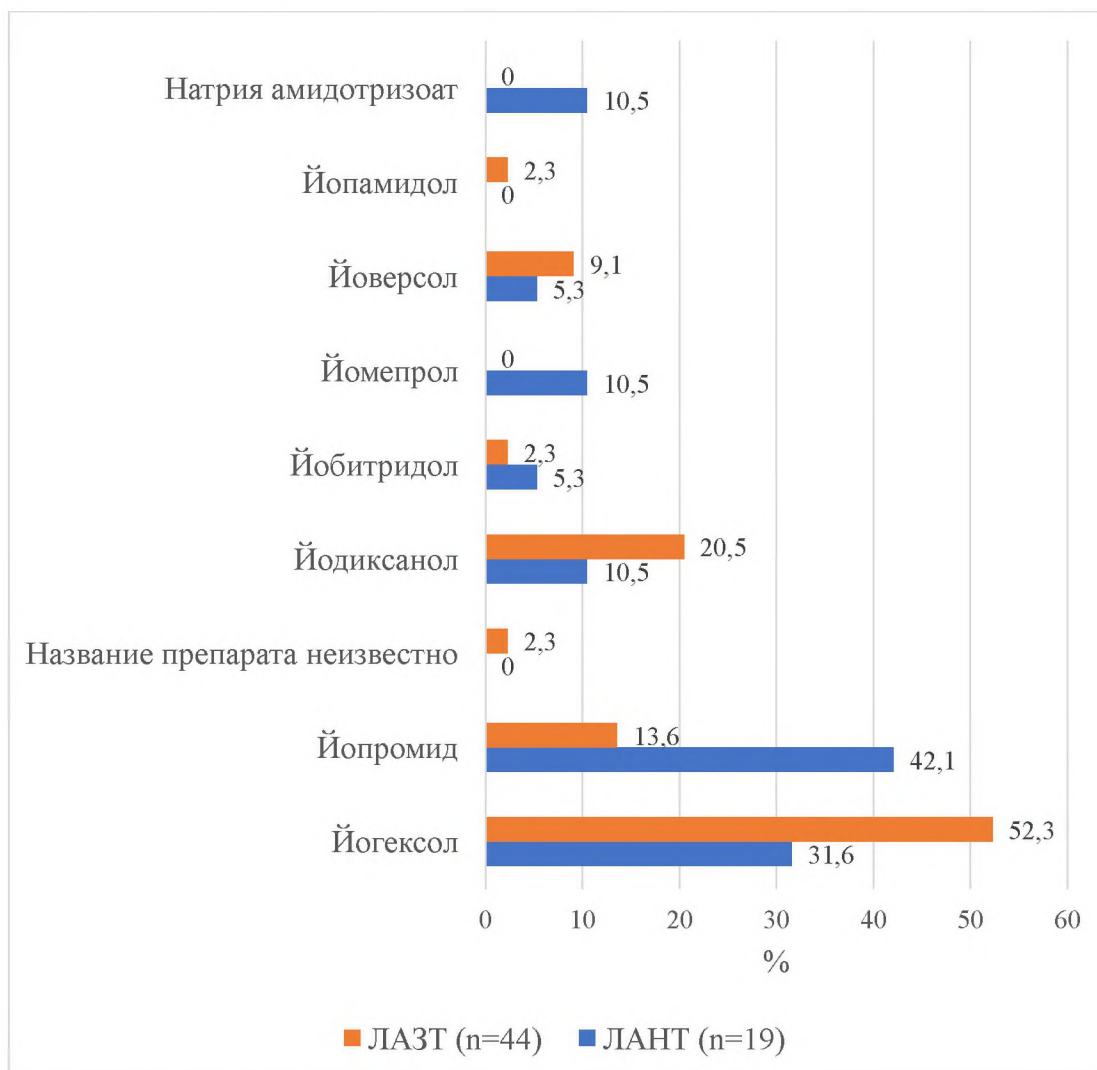


Рисунок 71. йРКС – триггеры ЛА

При ЛАНТ на йРКС отрицательные кожные пробы получены в наибольшем проценте случаев с натрием амидотризоатом (84,2%) и йобитридролом (84,2%), которые не содержат карбамоиловые группы, а в наименьшем проценте случаев с йопромидом (31,6%); при ЛАЗТ – положительный результат ни в одном случае не



получен при тестировании с натрием амидотризоатом, и во всех случаях получен с йодиксаноном. Но, к сожалению, оценить перекрестные аллергенные свойства различных йРКС не представляется возможным из-за недостаточного количества пациентов. Необходимо дальнейшее изучение.

Отмечено, что риск развития ЛАНТ на йопромид в 3,6 раз выше, чем ЛАЗТ (OR 3,619 (CI 95% 1,065-12,296)). К сожалению, для других йРКС статистически значимых различий не получено.

Данные о перекрестных реакциях внутри группы йРКС разнообразные [50, 53, 125, 180, 284, 287]. По нашим данным перекрестная ЛАНТ отмечена в 36,8% случаев, ЛАЗТ – в 71,4%.

Необходимо отметить, что натрия амидотризоат не являлся триггером ни одной реакции ЛАЗТ, и с ним не получено ни одного положительного результата кожного тестирования при ЛАЗТ.

Ранее считали, что на введение йРКС возможно развитие реакций только без участия иммунных механизмов, то есть неаллергической гиперчувствительности (псевдоаллергии), но в настоящее время не вызывает сомнения, что возможно развитие и ЛА на данную группу препаратов [180, 287]. В нашем исследовании мы также доказали участие специфических IgE и сенсibilизированных Т-лимфоцитов в развитии ЛА, что полностью согласуется с современным представлением о патогенезе данной патологии. В результате проведенного кожного тестирования ЛАНТ подтверждена в 15,7% случаев, в то время как, ЛАЗТ – в 18,4%.

Время между перенесенной реакцией и проведением кожного тестирования статистически достоверно меньше (в 2,4 раза) у пациентов с подтвержденной ЛАНТ ( $p < 0,01$ , критерий Вилкоксона).

Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам при ЛАНТ на йРКС выявлена лишь в 5,3% случаев, при этом она встречалась чаще и при ЛГНТ (13,1%), и при ЛАЗТ (12,2%).

Чувствительность кожных тестов для диагностики ЛАЗТ низкая и составляет 18,4%, но проведение кожных тестов важно, несмотря на невысокий процент информативности, так как это позволяет выявить причинно-значимый и

перекрестно-реагирующие йРКС без риска для пациента. Чувствительность кожных проб для диагностики ЛАНТ оценить не удалось в связи с невозможностью введения ЛП-триггера из-за риска развития более тяжелой реакции, а клинические проявления ЛАНТ такие же, как при ЛГНТ. Специфичность и положительная предсказательная ценность кожных проб высокая как при ЛАЗТ, так и при ЛАНТ.

Пятая группа – это пациенты с ЛА на противогрибковый препарат из группы триазолов, а, именно, на флуконазол. Следует обратить внимание на тот факт, что ЛАНТ на флуконазол не отмечена ни в одном случае. При этом ЛАЗТ подтверждена у 23 пациентов. Не смотря на то, что в литературе описаны единичные клинические примеры ФЛЭ на флуконазол [71, 164, 165, 172], анализ группы пациентов с данной патологией был проведен впервые.

Основным клиническим проявлением ЛА на флуконазол является ФЛЭ (95,7%). ФЛЭ у женщин развивалась в 6,3 раза чаще, чем у мужчин. Медиана возраста дебюта ФЛЭ – 29,0 лет. Как правило, ФЛЭ сопровождается поражением слизистых оболочек (77,3%).

Повторные реакции ФЛЭ развивались в 90,9% случаев, то есть можно было профилактировать развитие повторной реакции. Такой большой процент повторных реакций можно объяснить недостаточностью диагностики ФЛЭ, самолечением пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что ни в одном случае не отмечено трансформации ФЛЭ в другие более тяжелые состояния, такие как ССД, ТЭН и пр. Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 18,2% случаев.

Чувствительность местного провокационного теста для диагностики ЛА на флуконазол при ФЛЭ невысокая и составляет – 41,7%, но специфичность – высокая (100%). Важно подчеркнуть, что ПДТ с альтернативными противогрибковыми ЛП, в том числе и группы триазолов (с кетоконазолом – 17 пациентов, итраконазолом – 15) были отрицательными, то есть при ФЛЭ на флуконазол запрещен прием только данного противогрибкового ЛП. Отсутствие перекрестной реактивности отмечено в описанных ранее клинических примерах [71, 165, 172].

Анализируя все выделенные группы пациентов, необходимо выделить наиболее значимые моменты, которые могут быть использованы специалистами при диагностике ЛГ:

- во всех группах, кроме ЛГ к йРКС, реакции развивались у женщин в несколько раз чаще, чем у мужчин;
- самый ранний дебют ЛГ отмечен у пациентов с ЛГ к НПВП (28-30 лет) и ЛАЗТ к флуконазолу (29 лет), самый поздний – с ЛГ к йРКС (53,0-62,0 года);
- повторные реакции в наибольшем проценте случаев отмечены при ЛГНТ к НПВП (93,3%) и при ЛАЗТ на флуконазол (90,9%), не отмечены ни в одном случае при ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия и определены в наименьшем проценте случаев при ЛГНТ/ЛАЗТ на йРКС (11,5-11,6%);
- сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в наибольшем проценте случаев выявлена при ЛГ к НПВП (29,4-31,2%), в наименьшем проценте – при ЛАНТ на йРКС (5,3%), при ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия (13,3%), ЛГНТ и ЛАЗТ на йРКС (12,2-13,1%) (таблица 30).

Анализируя информативность кожного тестирования для диагностики ЛА в зависимости от типа реакции и причинно-значимого ЛП, получены следующие результаты:

- чувствительность кожного тестирования самая высокая при диагностике ЛАЗТ на aminopenicillins (94,3%), самая низкая при диагностике ЛАЗТ на йРКС (18,4%);
- частота ложноотрицательных результатов кожного тестирования сама низкая при диагностике ЛАЗТ на aminopenicillins (5,7%), самая высокая при диагностике ЛАЗТ на йРКС;
- отрицательная предсказательная ценность кожного тестирования сама высокая при ЛАЗТ на aminopenicillins (92,3%), самая низкая при ФЛЭ на флуконазол (12,5%); рассчитать этот показатель для ЛАНТ на

миорелаксанты периферического действия и для ЛАЗТ на йРКС не представлялось возможным, в связи с высоким риском развития реакции при проведении ПДТ с предполагаемым ЛП-триггером, даже при получении отрицательного результата кожного тестирования, или с невозможностью проведения ПДТ;

- положительная предсказательная ценность кожного тестирования составляет 100% при диагностике ЛА на все исследуемые группы ЛП;
- специфичность кожного тестирования составляет 100% при диагностике ЛА на все исследуемые группы ЛП;
- общая точность метода кожного тестирования самая высокая при ЛАЗТ на аминопенициллины (96,6%), самая низкая при ФЛЭ на флуконазол (46,2%); рассчитать этот показатель для ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия и для ЛАЗТ на йРКС не представлялось возможным, в связи с высоким риском развития реакции при проведении ПДТ с предполагаемым ЛП-триггером, даже при получении отрицательного результата кожного тестирования, или с невозможностью проведения ПДТ (таблица 31).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика ЛГНТ/ЛАНТ и ЛАЗТ (по полу, возрасту первой реакции, проценту повторных реакций, наличию сопутствующей сенсibilизации к ингаляционным аллергенам) в зависимости от ЛП-триггера

ЛП-триггер	ЛАНТ/ЛГНТ				ЛАЗТ			
	Ж/М (n)	Ме возраста 1-й реакции	Повторные реакции (%)	Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам (%)	Ж/М (n)	Ме возраста 1-й реакции	Повторные реакции (%)	Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам (%)
Бета-лактамы антибиотики	23/15 (1,5/1,0) (n=38)	37,0	28,6	21,1	35/9 (3,9/1,0) (n=44)	44,0	47,7	20,5
НПВП НЛГКА	91/36 (2,5/1,0) (n=127)	22,5	87,4	33,1	11/6 (1,8/1,0) (n=17)	30,0	58,8	29,4
НПВП ЛАНТ	29/10 (2,9/1,0) (n=39)	42,0	61,5	18,0				
МРПД	9/6 (1,5/1,0) (n=15)	44,0	-	13,3	-	-	-	-
йРКС ЛГНТ	68/54 (1,3/1,0) (n=122)	53,0	11,5	13,1	21/23 (0,9/1,0) (n=44)	62,0	11,6	12,2
йРКС ЛАНТ	13/16 (0,8/1,0) (n=29)	60,0	21,1	5,3				
Флуконазол	-	-	-	-	19/3 (6,3/1,0) (n=22)	29,0	90,9	18,2

Условные обозначения: Ме – медиана, n – количество пациентов.

Сокращения: Ж – женщины, йРКС – йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа, ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа, ЛГНТ – лекарственная гиперчувствительность немедленного типа, ЛП – лекарственный препарат, М – мужчины, МРПД – миорелаксанты периферического действия, НЛГКА – неаллергическая лекарственная гиперчувствительность к НПВП в виде крапивницы/ангиоотека и крапивницы/ангиоотека в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 31 – Информативность кожного тестирования в зависимости от типа реакции и причинно-значимого ЛП

Кожные тесты	ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики (прик, в/к) (n=19)	ЛАЗТ на аминопенициллины (patch, в/к) (n=35)	ЛАЗТ на НПВП (patch, в/к) (n=17)	ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия (прик, в/к) (n=15)	ЛАЗТ на йРКС (patch, в/к) (n=38)	ФЛЭ на флуконазол (patch) (n=12)
Чувствительность	63,2%	94,3%	58,8%	60,0%	18,4%	41,7%
Специфичность	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Частота ложноотрицательных результатов	36,8%	5,7%	41,2%	40,0%	81,6%	58,3%
Отрицательная предсказательная ценность	70,8%	92,3%	63,2%	-	-	12,5%
Положительная предсказательная ценность	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Общая точность метода	80,6%	96,6%	75,9%	-	-	46,2%

Условные обозначения: n – количество пациентов, patch – патч-тест, в/к – внутрикожный.

Сокращения: йРКС – йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа, ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема.

Таким образом, в работе впервые проведен углубленный анализ спектра ЛГ и выявлены зависимости типа ЛГ от предполагаемого ЛП-триггера и клинических проявлений в детской и взрослой популяции. Выделены группы наиболее значимых ЛП-триггеров и проведен подробный анализ групп пациентов с ЛГ к этим препаратам. При этом выявлены ЛП с наименьшим риском развития ЛГ в группах НПВП, йРКС, ЛП, применяемых для общей анестезии, и противогрибковых препаратов. Определены перекрестные аллергенные детерминанты в группе бета-лактамовых антибиотиков, что позволит избежать гипердиагностики ЛА и значительно увеличить количество применяемых при антибиотикотерапии бета-лактамовых антибиотиков.

В результате проведенного исследования разработан методический подход с использованием специального опросника для сбора фармакологического анамнеза, лабораторных исследований, провокационного дозированного теста, при-, внутрикожных и аппликационных тестов к обследованию пациентов с ЛГ/ЛА, что позволило разработать алгоритмы диагностики ЛАНТ (рис. 72), ЛАЗТ (рис. 73), неаллергической ЛГНТ к НПВП (рис. 74).

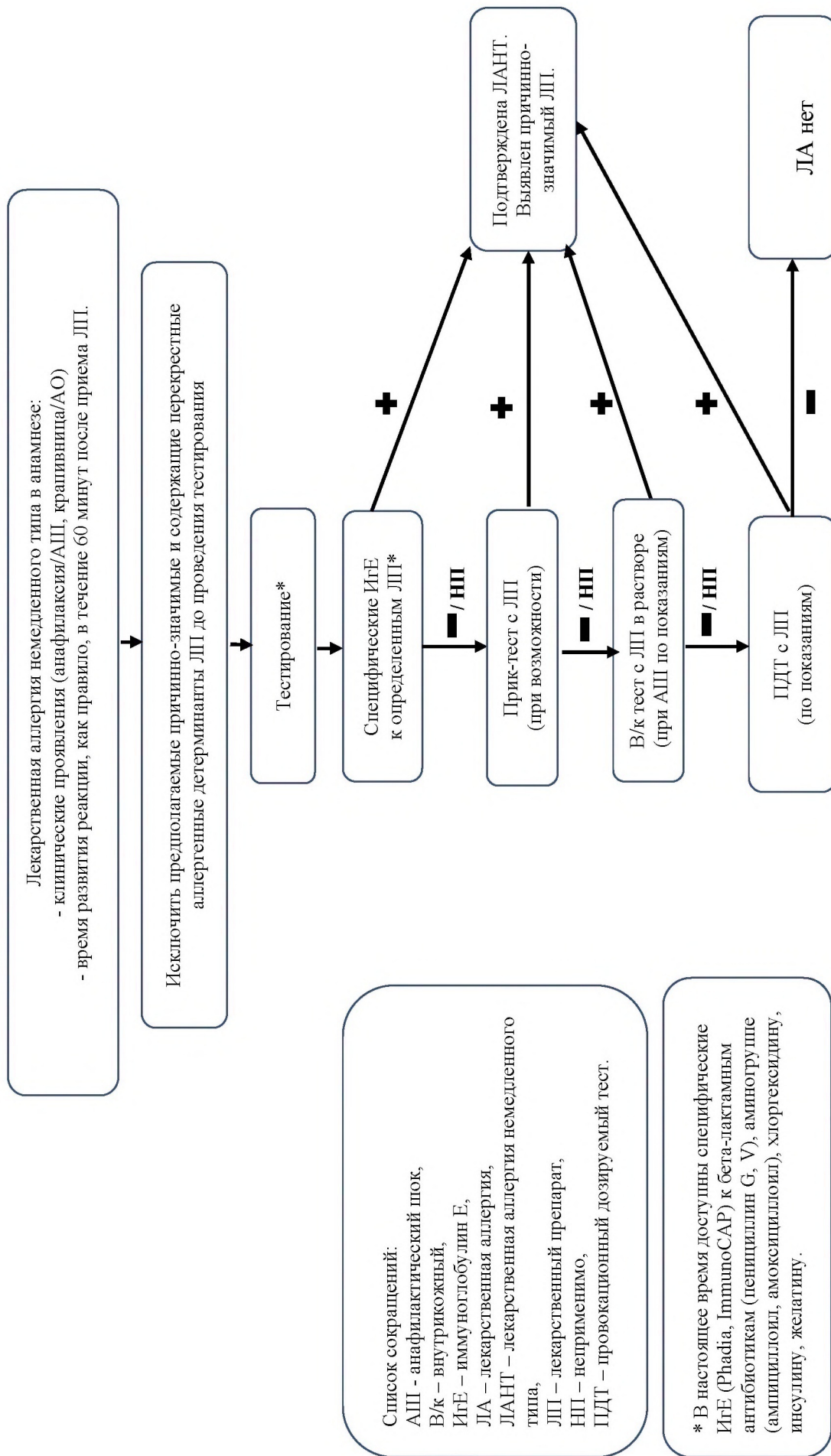


Рисунок 72. Алгоритм диагностики лекарственной аллергии немедленного типа



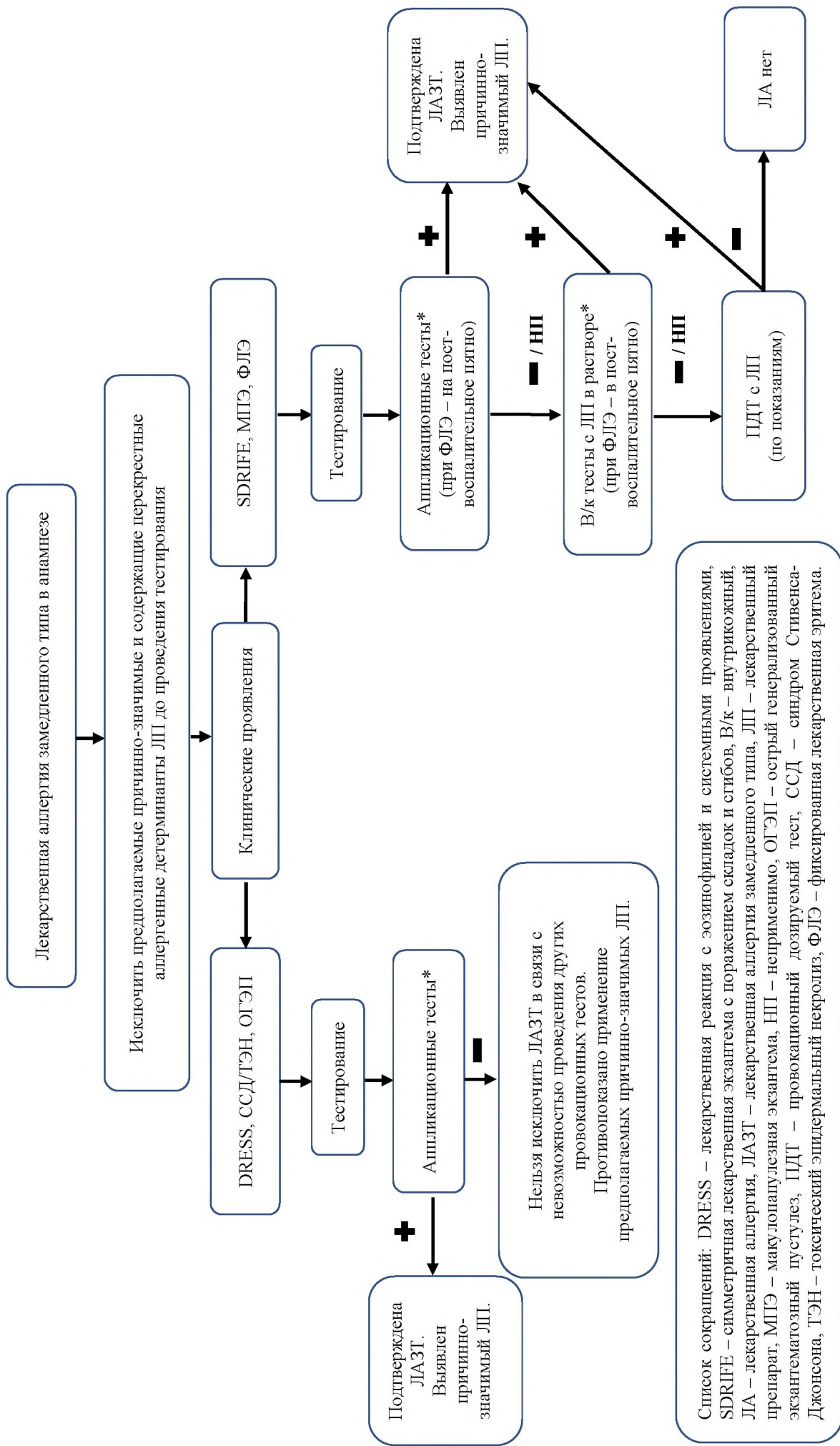


Рисунок 73. Алгоритм диагностики лекарственной аллергии замедленного типа

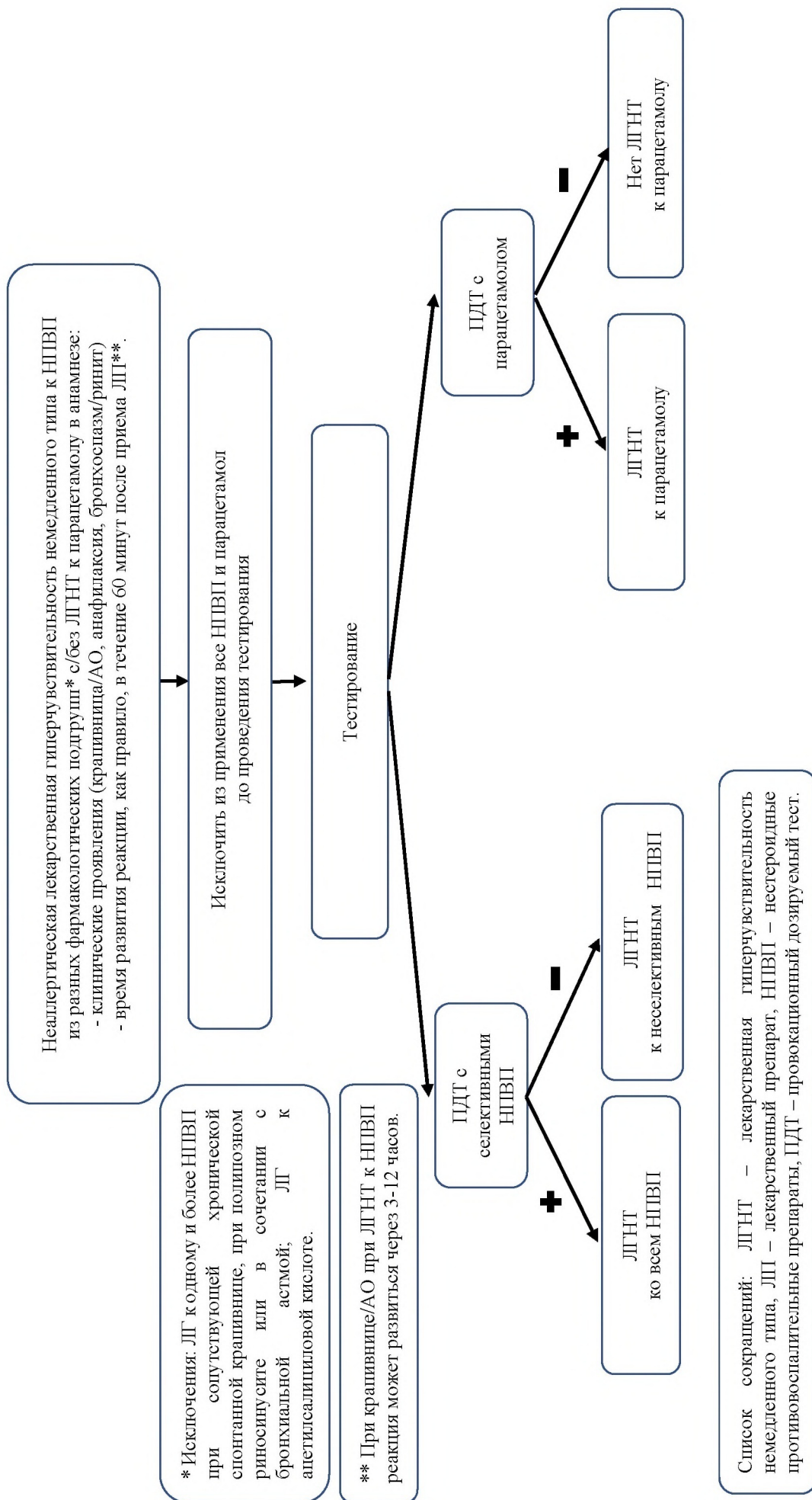


Рисунок 74. Алгоритм диагностики неаллергической гиперчувствительности немедленного типа к НПВП

## Выводы

1. Разработан и внедрен персонализированный подход к формированию групп пациентов для диагностики ЛГ. В 58% случаев ЛГ исключена на этапе сбора расширенного фармакологического анамнеза. Установлено, что ЛГНТ встречается в 2 раза чаще (70% случаев), чем ЛАЗТ (32%); риск развития ЛГНТ у детей в 3 раза выше, чем ЛАЗТ; основные клинические проявления при ЛГНТ – крапивница/АО (59%), при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики и миорелаксанты периферического действия – анафилаксия (в 64%, 62% соответственно), при ЛАЗТ – МПЭ (54%); при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики, йРКС риск развития анафилаксии повышается с увеличением возраста.

2. Определены основные группы ЛП-триггеров: при ЛГНТ – НПВП (42%), йРКС (19%), бета-лактамы антибиотики (19%); при ЛАЗТ – бета-лактамы антибиотики (34%), йРКС (13%), НПВП (10%), противогрибковые препараты (10%).

3. Оценена диагностическая значимость кожного тестирования *in vivo* при ЛАЗТ/ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики – 94/63%; при ЛАЗТ на НПВП – 59%; при ЛАНТ на миорелаксанты периферического действия – 60%; при ЛАЗТ на йРКС – 18%; при ФЛЭ на флуконазол – 42%. Комбинация прик- и в/к тестов повышает чувствительность метода при ЛАНТ на: бета-лактамы антибиотики – на 21%, миорелаксанты периферического действия – на 27%. Специфичность кожного тестирования для всех групп ЛП составила 100%.

4. Уточнен вклад причинно-значимых перекрестных аллергенных детерминант в патогенез ЛА на бета-лактамы антибиотики: триггером ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики является боковая цепь в 90% случаев, триггером ЛАНТ на цефалоспорины – дигидротиазиновое кольцо в 11%; триггером ЛАЗТ на аминопенициллины является боковая цепь аминопенициллинов в 89% случаев, бета-лактамы кольцо в 11%.

5. Выявлено, что риск развития ЛАНТ на цефалоспорины – в 35 раз выше, чем ЛАЗТ; риск развития ЛАЗТ на аминопенициллины – в 35 раз выше, чем ЛАНТ.

ЛАНТ на цефалоспорины развивается после первого применения очередного курса лечения в 60% случаев.

6. Определено, что частота встречаемости ЛГ в исследуемой группе при неаллергической ЛГНТ к НПВП у целекоксиба ни в одном случае, у парацетамола в 1%, у мелоксикама в 3%, у нимесулида в 4%; при ЛА на ЛП для общей анестезии у пропофола ни в одном случае, у фентанила ни в одном случае; при ЛАНТ на йРКС у натрия амидотризоата в 16%, у йобитридола в 16%; при ЛАЗТ на йРКС у натрия амидотризоата ни в одном случае.

7. Перекрестной ЛА на кетоконазол и итраконазол при ФЛЭ на флуконазол не отмечено ни в одном случае.

8. Разработан опросник, который позволяет усовершенствовать сбор фармакологического анамнеза у пациента с предполагаемой ЛГ.

9. Разработаны диагностические алгоритмы при ЛАНТ, ЛАЗТ, неаллергической ЛГНТ к НПВП, которые позволяют оптимизировать обследование пациента.

## Список литературы

1. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова – Москва, 2013 – 495 с.
2. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ / Н. В. Есакова, И. Н. Захарова, И. М. Османов [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20. – № 4. – С. 21-30.
3. Анафилактический шок: ретроспективный анализ госпитализаций по данным аллергологического отделения города Казани / Л. Ф. Сафина, Р. С. Фассахов, И. Д. Решетникова, Л. В. Макарова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 7. – № 83. – С. 91-95.
4. Анафилактический шок: причины, клинические проявления, неотложная терапия, профилактика / Р. С. Фассахов, И. Д. Решетникова, Г. С. Войцехович [и др.] // Аллергология, иммунология, пульмонология. Практическая медицина. – 2009. – Т. 3. – № 35. – С. 25-31.
5. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации “Федерация анестезиологов и реаниматологов”. / Н. И. Ильина, И. Б. Заболотских, Н. Г. Астафьева [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 15-26.
6. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. / Т. Н. Мясникова, Т. С. Романова, Л. Г. Хлудова, Т. В. Латышева // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 28-32.
7. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова – Москва, 2002. – 623 с.
8. Латышева, Т. В. Тактика иммунокоррекции в интенсивной терапии аллергических и иммунопатологических состояний: специальность 14.00.36: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.36 / Латышева Татьяна Васильевна – Москва, 1996. – 35 с.

9. Латышева, Т. В. Интраоперационные реакции гиперчувствительности на лекарственные препараты / Т. В. Латышева, Т. Н. Мясникова, Л. Г. Хлудова // Аллергия и астма. – 2019. – № 2. – С. 3-7.
10. Лебедева, Н. В. Особенности диагностики и тактики ведения пациентов, перенесших реакции гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 /Лебедева Наталья Владимировна. – Москва, 2013. – 142 с.
11. Лебедева, Н. В. Диагностика замедленных реакций гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Клинические случаи. / Н. В. Лебедева, Т. Н. Мясникова, Т. В. Латышева // Российский аллергологический журнал. – 2013. – Т. 10. – № 3. – С. 35-40.
12. Лебедева, Н. В. Современный взгляд на проблему развития реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств / Н. В. Лебедева, Т. Н. Мясникова, Т. В. Латышева // Российский Аллергологический Журнал. – 2013. – Т. 10 – № 1. – С. 87-90.
13. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под ред. Хаитова Р.М. – Москва, 2012 – 74 с. / Н. И. Ильина, Т. В. Латышева, Т. Н. Мясникова [и др.].
14. Лесная, О. А. Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности / О. А. Лесная // Трудный пациент. – 2018. – Т. 11. – № 16. – С. 45-49.
15. Методические рекомендации по лекарственной аллергии. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова – Москва, 2012 – 77 с.
16. Мясникова, Т. Н. Распространенность, особенности клинического течения, диагностика лекарственной непереносимости: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36: / Мясникова Татьяна Николаевна. – Москва, 2004. – 129 с.
17. Профилактика и лечение периоперационной анафилаксии и анафилактоидического шока / А. Ж. Баялиева, И. Б. Заболотских, К. М. Лебединский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 1. – № 2. – С. 82-90.

18. Прохорович, Е. Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. Российский Медицинский Журнал. / Е. Прохорович // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т. 6. – С. 2-9.
19. Реакции гиперчувствительности на йодсодержащие контрастные средства. / Л. Г. Хлудова, Т. Н. Мясникова, В. В. Смирнов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 85-91.
20. Романова, Т. С. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36: / Романова Татьяна Сергеевна. — Москва, 2018. — с.24 / Т. С. Романова.
21. Романова, Т. С. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу: дис. ... канд. мед. наук / Романова Татьяна Сергеевна. – М., 2018. – 190 с.
22. Романова, Т. С. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу, на бета-лактамы / Т. С. Романова, Т. Н. Мясникова, Т. В. Латышева // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 30-42.
23. Стуров, Н. В. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики / Н. В. Стуров, В. И. Кузнецов // Земский врач. – 2011. – Т. 1. – С. 11-14.
24. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью / А. С. Шубина, Т. Н. Мясникова, Е. А. Фролов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 3. – С. 410-420.
25. Хлудова, Л. Г. Реакции гиперчувствительности на контрастные средства. / Л. Г. Хлудова // Аллергия и астма. – 2019. – № 2. – С. 8-11.
26. Эпидемиология и патогенез лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу / Т. С. Романова, Т. Н. Мясникова, Л. Г. Хлудова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 5. – № 14. – С. 18-29.

27. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results / L. Joerg, S. Hasler, A. Gschwend [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 1-12.
28. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting / F. Fiszenson-Albala, V. Auzeurie, E. Make [et al.] // *Br. J. of Dermatology.* – 2003. – Vol. 149. – № 5. – P. 1018-1022.
29. A Case of propofol-induced oropharyngeal angioedema and bronchospasm / B. C. You, A. S. Jang, J. S. Han [et al.] // *Allergy Asthma and Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 46-48.
30. A Multicenter Retrospective Study on Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Children: A Report from the European Network on Drug Allergy (ENDA) Group / F. Mori, M. Atanaskovic-Markovic, N. Blanca-Lopez [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 3. – P. 1022-1031.e1.
31. A new classification option for NSAID hypersensitivity: Kalyoncu classification / E. Özdemir, E. Damadoğlu, G. Karakaya, A. F. Kalyoncu // *Allergol. Immunopathol.* – 2022. – Vol. 50. – № 6. – P. 122-127.
32. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures / B. L. Strom, J. L. Carson, A. C. Halpern [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1991. – Vol. 127. – № 6. – P. 831-838.
33. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of “penicillin allergy” in a UK teaching hospital / M. Li, M. T. Krishna, S. Razaq, D. Pillay // *J. Clin. Pathol.* – 2014. – Vol. 67. – № 12. – P. 1088-1092.
34. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis / B. Sousa-Pinto, I. Tarrío, K. G. Blumenthal [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147. – № 1. – P. 296-308.
35. Acetyl Salicylic Acid Challenge in Children with Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Differentiates Between Cross-Intolerant and



Selective Responders / N. Blanca-López, E. Haroun-Díaz, F. J. Ruano [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6. – № 4. – P. 1226-1235.

36. Adam, J. Delayed drug hypersensitivity: Models of T-cell stimulation / J. Adam, W. J. Pichler, D. Yerly // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71. – № 5. – P. 701-707.

37. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs / P. Ayuso, N. Blanca-López, I. Doña [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – Vol. 43. – № 10. – P. 1097-1109.

38. Adverse drug reactions in children-A systematic review / R. M. D. Smyth, E. Gargon, J. Kirkham [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – № 3. – P. 1-24.

39. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media / H. Katayama, K. Yamaguchi, T. Kozuka [et al.] // *Radiology.* – 1990. – Vol. 175. – P. 621-628.

40. Albin, S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population / S. Albin, S. Agarwal // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol. 35. – P. 489-494.

41. Allchurch, L. G. V. Fixed drug eruption to propofol / L. G. V. Allchurch, H. Crilly // *Anaesth. Intensive Care.* – 2014. – Vol. 42. – № 6. – P. 777-781.

42. Allergic diseases: A global public health issue. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013 / R. Pawankar, G. W. Canonica, S. T. Holgate [et al.]; eds. R. Pawankar, G. W. Canonica, S. T. Holgate [et al.]. – World Allergy Organ. J. – 2013.

43. Allergy to illicit drugs and narcotics / S. Swerts, A. Van Gasse, J. Leysen [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – Vol. 44. – № 3. – P. 307-318.

44. Allergy to lidocaine injections: Comparison of patient history with skin testing in five patients / D. Jenerowicz, A. Polanńska, O. Glinńska [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2014. – Vol. 31. – № 3. – P. 134-138.

45. Allergy to penicillin and betalactam antibiotics / M. M. R. Felix, M. V. Aun, U. P. de Menezes [et al.] // *Einstein (Sao Paulo).* – 2021. – Vol. 19. – P. 1-13.

46. American College of Radiology. ACR Manual On Contrast Media 2022 ACR Committee on Drugs and Contrast Media / American College of Radiology. – 2023. – 1-140 p.
47. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions / L. H. Garvey, D. G. Ebo, P. M. Mertes [et al.] // Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 74. – № 10. – P. 1872-1884.
48. An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures / N. Blanca-Lopez, M. Atanaskovic-Markovic, E. R. Gomes [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 32. – № 7. – P. 1426-1436.
49. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6) / N. J. N. Harper, T. M. Cook, T. Garcez [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 121. – № 1. – P. 159-171.
50. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions / B. Lerondeau, P. Trechot, J. Waton [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – № 2. – P. 633-635.e4.
51. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States / R. A. Wood, C. A. Camargo, P. Lieberman [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 2. – P. 461-467.
52. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium / J. I. Reddy, P. J. Cooke, J. M. Van Schalkwyk [et al.] // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 122. – № 1. – P. 39-45.
53. Anaphylaxis to iodinated contrast media: Clinical characteristics related with development of anaphylactic shock / M. H. Kim, S. Y. Lee, S. E. Lee [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – № 6.
54. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: Incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011 / P. H. M. Sadleir, R. C. Clarke, D. L. Bunning, P. R. Platt // *Br. J. of Anaesth.* – 2013. – Vol. 110. – № 6. – P. 981-987.

55. Anderson, B. J. Food, fads, allergies and anaphylaxis with propofol / B. J. Anderson, J. Sinclair // *Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 74. – № 10. – P. 1223-1226.
56. Anderson, J. A. Allergic reactions to drugs and biologic agents / J. A. Anderson, F. N. Adkinson // *JAMA*. – 1987. – Vol. 258. – № 20. – P. 2891-2899.
57. Antibiotic allergy / K. G. Blumenthal, J. G. Peter, J. A. Trubiano, E. J. Phillips // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10167. – P. 183-198.
58. Antimicrobial allergy “labels” drive inappropriate antimicrobial prescribing: Lessons for stewardship / J. A. Trubiano, C. Chen, A. C. Cheng [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – № 6. – P. 1715-1722.
59. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: Similarities and differences between Europe and North America / M. J. Torres, A. Romano, G. Celik [et al.] // *Clin. Transl. Allergy*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-13.
60. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? / T. Gomi, M. Nagamoto, M. Hasegawa [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2010. – Vol. 20. – № 7. – P. 1631-1635.
61. Aspirin-induced asthma. Hypersensitivity to fenoprofen and ibuprofen in relation to their inhibitory action on prostaglandin generation by different microsomal enzymic preparations. / A. Szczeklik, R. J. Gryglewski, G. Cserniawska-Mysik, A. Zmuda // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1976. – Vol. 58. – № I. – P. 10-18.
62. Assessing cross-reactivity to neuromuscular blocking agents by skin and basophil activation tests in patients with neuromuscular blocking agent anaphylaxis / J. Li, O. G. Best, M. A. Rose [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e144-e150.
63. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children / C. Mill, M. N. Primeau, E. Medoff [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2016. – Vol. 170. – № 6. – P. 1-8.
64. Associations between hla-a,-b, and-c alleles and iodinated contrast media-induced hypersensitivity in koreans / E. Y. Kim, S. J. Choi, J. L. Ghim [et al.] // *Transl. Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 29. – № 2. – P. 107-116.

65. Awake intravenous provocation with small doses of neuromuscular blocking agent in patients with suspected allergy: experiences from the Dutch Perioperative Allergy Centre / V. R. van Cuilenborg, J. Hermanides, E. M. E. Bos [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e153-e155.
66. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allegenicity / G. Gala, R. Blanco, S. Quirce [et al.] // *Allergy.* – 1998. – Vol. 53. – P. 623-624.
67. Baldo, B. A. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: Cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay / B. A. Baldo, M. M. D. Fisher // *Mol. Immunol.* – 1983. – Vol. 20. – № 12. – P. 1393-1400.
68. Baldo, B. A. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: Resolving the two / B. A. Baldo, N. H. Pham // *Anaesth. Intensive Care.* – 2012. – Vol. 40. – № 2. – P. 216-235.
69. Basophil activation after nonsteroidal anti-inflammatory drugs stimulation in patients with immediate hypersensitivity reactions to these drugs / A. Ariza, T. D. Fernandez, I. Doña [et al.] // *Cytometry A.* – 2014. – Vol. 85. – № 5. – P. 400-407.
70. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? / L. Campos, V. R. Galvão, J. Kalil [et al.] // *Curr. Allergy and Asthma Rep.* – 2019. – Vol. 19. – № 4.
71. Bavbek, S. Fixed drug eruption caused by ornidazole and fluconazole but not isoconazole, itraconazole, ketoconazole and metronidazole / S. Bavbek, I. Yilmaz, Z. Ç. Sözüner // *J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 40. – № 2. – P. 134-135.
72. Bello, C. Reacción alérgica a articaína con tolerancia a lidocaína / C. Bello, V. Avila, M. Vázquez // *Acta Méd. Grupo Ángeles.* – 2022. – Vol. 20. – № 3. – P. 269-271.
73. Blanco, C. Latex-fruit syndrome / C. Blanco // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2003. – Vol. 3. – № 1. – P. 47-53.
74. Böhm, I. Classification of acute and delayed contrast media-induced reactions: Proposal of a three-step system / I. Böhm, J. T. Heverhagen, K. J. Klose // *Contrast Media and Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 7. – № 6. – P. 537-541.

75. Böhm, I. A practical guide to diagnose lesser-known immediate and delayed contrast media-induced adverse cutaneous reactions / I. Böhm, H. Schild // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16. – № 7. – P. 1570-1579.
76. Bouvy, J. C. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies / J. C. Bouvy, M. L. De Bruin, M. A. Koopmanschap // *Drug Saf.* – 2015. – Vol. 38. – № 5. – P. 437-453.
77. Brockow, K. Detection of drug-specific immunoglobulin E (IgE) and acute mediator release for the diagnosis of immediate drug hypersensitivity reactions / K. Brockow // *J. Immunol. Methods.* – 2021. – Vol. 496. – № July. – P. 113101.
78. Brockow, K. Diagnosing and Managing Patients with Reactions to Radiocontrast Media / K. Brockow // *Curr. Treat. Options in Allergy.* – 2021. – Vol. 8. – № 3. – P. 210-221.
79. Brockow, K. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of radiocontrast media hypersensitivity / K. Brockow // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 5. – P. 1278-1280.
80. Brockow, K. Reduced iodinated contrast media dose and injection speed for CT: How much does this decrease the risk of a hypersensitivity reactions? / K. Brockow // *Quant. Imaging in Med. Surg.* – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 537-540.
81. BSACI guidelines for the management of drug allergy / R. Mirakian, P. W. Ewan, S. R. Durham [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39. – № 1. – P. 43-61.
82. Çakmak, M. E. Which non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) is safer in patients with Non-steroids Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)? A single-center retrospective study / M. E. Çakmak // *Tuberk. Toraks.* – 2022. – Vol. 70. – № 4. – P. 365-374.
83. Cakmak, M. The safety of celecoxib in cutaneous hypersensitivity reactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a single-center care experience / M. Cakmak // *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. 250-255.

84. Castells, M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine / M. Castells // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – № 2. – P. 321-333.
85. Castells, M. Penicillin allergy / M. Castells, D. A. Khan, E. J. Phillips // *The N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381. – № 24. – P. 2338-2351.
86. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges / D. A. Khan, A. Banerji, J. A. Bernstein [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 7. – P. 2105-2114.
87. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response / I. Doña, N. Blanca-López, J. A. Cornejo-García [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 41. – № 1. – P. 86-95.
88. Chaudhry, S. B. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity / S. B. Chaudhry, M. P. Veve, J. L. Wagner // *Pharmacy.* – 2019. – Vol. 7. – № 103. – P. 1-16.
89. Christiansen, C. X-ray contrast media - An overview / C. Christiansen // *Toxicology.* – 2005. – Vol. 209. – № 2. – P. 185-187.
90. Cianferoni, A. Non-IgE-mediated anaphylaxis / A. Cianferoni // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147. – № 4. – P. 1123-1131.
91. Clarification of drug allergy information using a standardized drug allergy questionnaire and interview / A. Harig, A. Rybarczyk, A. Benedetti, J. Zimmerman // *P T.* – 2018. – Vol. 43. – № 8. – P. 480-504.
92. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. L. Kowalski, R. Asero, S. Bavbek [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – № 10. – P. 1219-1232.
93. Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway: a single-centre study / F. Chalabianloo, A. Berstad, J. Schjøtt [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2011. – Vol. 20. – P. 506-513.
94. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors / X. Li, H. Liu, L. Zhao [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2017. – Vol. 90. – № 1070.

95. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media / A. Rosado Ingelmo, I. Doña Diaz, R. Cabañas Moreno [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 26. – № 3. – P. 144-155.
96. Committee, C. M. S. ESUR guidelines on contrast media. European Society of urogenital Radiology. / C. M. S. Committee. – 2018. – 1-44 p.
97. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions / P. M. Mertes, D. G. Ebo, T. Garcez [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e16-e28.
98. Comparative pharmacokinetics and renal accumulation of the iodized contrast media: ioxitalamic acid, ioxaglic acid and iohexol in the rabbit / J. P. Morin, I. Boutelet, H. Toutain, J. P. Fillastre // *Pathol. Biol.* – 1987. – Vol. 35. – № 9. – P. 1215-1220.
99. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing / M. J. Torres, N. F. Adkinson, J. C. Caubet [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 40-45.
100. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media / M. Sánchez-Borges, W. Aberer, K. Brockow [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 61-65.
101. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions / E. J. Phillips, P. Bigliardi, A. J. Bircher [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143. – № 1. – P. 66-73.
102. Coopman, S. A. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection / S. A. Coopman, R. A. Johnson, R. S. Stern // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – № 23. – P. 1670-1674.
103. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins / A. Romano, F. Gaeta, R. L. Valluzzi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – № 1. – P. 179-186.

104. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins / A. Romano, R. L. Valluzzi, C. Caruso [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6. – № 5. – P. 1662-1672.

105. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: A consensus proposal / P. Valent, C. Akin, M. Arock [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 157. – № 3. – P. 215-225.

106. Delabeling Delayed Drug Hypersensitivity: How Far Can You Safely Go? / R. J. Lehloenya, J. G. Peter, A. Copascu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 9. – P. 2878-2895.e6.

107. Demoly, P. Epidemiology of drug allergy. / P. Demoly, J. Bousquet // *Curr. Opin. Allergy and Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 305-310.

108. Demoly, P. Important questions in drug allergy and hypersensitivity: Consensus papers from the 2018 AAAAI/WAO international drug allergy symposium / P. Demoly, M. Castells // *World Allergy Organ. J.* – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-4.

109. Demoly, P. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions / P. Demoly, D. Hillaire-Buys // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 24. – № 3. – P. 345-356.

110. DeShazo, R. D. Allergic Reactions to Drugs and Biological Agents / R. D. DeShazo, S. F. Kemp // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – № 22. – P. 1895-1906.

111. Dewachter, P. Anaphylaxis and anesthesia: Controversies and new insights / P. Dewachter, C. Mouton-Faivre, C. W. Emala // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111. – № 5. – P. 1141-1150.

112. Diagnosing Single and Multiple Drug Hypersensitivity in Children: A Tertiary Care Center Retrospective Study / K. Milosevic, M. Malinic, D. Plavec [et al.] // *Children.* – 2022. – Vol. 9. – № 12. – P. 1-9.

113. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions / A. Romano, M. J. Torres, M. Castells [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – № 3 SUPPL. – P. 67-73.



114. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (NERD)—a EAACI position paper / M. L. Kowalski, I. Agache, S. Bavbek [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 28-39.
115. Diagnosis of nonimmediate reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics / A. Romano, M. Blanca, M. J. Torres [et al.] // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59. – № 11. – P. 1153-1160.
116. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children / M. A. Zambonino, J. L. Corzo, C. Muñoz [et al.] // *Pediatr. Allergy and Immunol.* – 2014. – Vol. 25. – № 1. – P. 80-87.
117. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media / M. J. Torres Jaén, F. Gomez, I. Doña [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – № 7. – P. 929-935.
118. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia / D. Laroche, P. Gomis, E. Gallimidi [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 121. – № 2. – P. 272-279.
119. Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol / I. Popiolek, M. Blasiak, A. Kozak [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 12. – P. 3074-3089.
120. Differences in Adverse Reactions Among Iodinated Contrast Media: Analysis of the KAERS Database / J. An, H. Jung, O. Y. Kwon [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2019. – Vol. 7. – № 7. – P. 2205-2211.
121. Differences in Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS) / X. Lin, W. Lin, J. Yang, L. Weng // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 1494-1502.e6.
122. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis—Data from the European Anaphylaxis Registry / T. Hanschmann, W. Francuzik, S. Dölle-Bierke [et al.] // *Allergy*. – 2022. – № March. – P. 1-13.

123. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children / T. Arikoglu, G. Aslan, D. D. Yildirim [et al.] // *Allergol. Int.* – 2017. – Vol. 66. – № 3. – P. 418-424.
124. Do cross-food allergies to propofol exist? / C. E. Ramírez, M. V. Domingo, A. P. Font [et al.] // *Anesth. Pain Med.* – 2022. – Vol. 17. – № 4. – P. 381-385.
125. DRESS and AGEP Reactions to Iodinated Contrast Media: A French Case Series / A. Soria, E. Amsler, C. Bernier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9. – № 8. – P. 3041-3050.
126. DRESS syndrome due to iodinated contrast media. A case report / G. Zambrano Ibarra, B. Noguerado Mellado, P. Tornero Molina [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2023. – Vol. 19. – № 1. – P. 4-7.
127. Drug-induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records / N. Dhopeswarkar, A. Sheikh, R. Doan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 103-111.
128. Drug-induced angioedema without urticaria: Prevalence and clinical features / C. Leeyaphan, K. Kulthanan, K. Jongjarearnprasert, N. Dhana // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – № 6. – P. 685-691.
129. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system / L. Zhou, N. Dhopeswarkar, K. G. Blumenthal [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71. – № 9. – P. 1305-1313.
130. Drug allergy: A 2022 practice parameter update / D. A. Khan, A. Banerji, K. G. Blumenthal [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 150. – № 6. – P. 1333-1393.
131. Drug allergy claims in children: From self-reporting to confirmed diagnosis / E. Rebelo Gomes, J. Fonseca, L. Araujo, P. Demoly // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – Vol. 38. – № 1. – P. 191-198.
132. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system / B. Y. H. Thong, K. P. Leong, C.Y. Tang, H.H. Chng // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – Vol. 90. – № 3. – P. 342-347.

133. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group / E. R. Gomes, K. Brockow, S. Kuyucu [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71. – № 2. – P. 149-161.
134. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations / W. Aberer, A. Bircher, A. Romano [et al.] // *Allergy*. – 2003. – Vol. 58. – P. 854-863.
135. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children / M. A. Zambonino, M. J. Torres, C. Muñoz [et al.] // *Pediatr. Allergy and Immunol.* – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 151-159.
136. Dupilumab increases aspirin tolerance in NSAID-exacerbated respiratory disease / S. Schneider, K. Poglitsch, C. Morgenstern [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2023. – Vol. 61. – № 3.
137. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents / M. Kidon, N. Blanca-Lopez, E. Gomes [et al.] // *Pediatr. Allergy and Immunol.* – 2018. – Vol. 29. – № 5. – P. 469-480.
138. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity / K. Brockow, M. R. Ardern-Jones, M. Mockenhaupt [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 14-27.
139. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children / M. I. Kidon, W. K. Liew, W. C. Chiang [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116. – № 5.
140. Eicosanoid mediator profiles in different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria / I. Doña, R. Jurado-Escobar, J. R. Perkins [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 6. – P. 1135-1144.
141. Emerging Causes of Drug-Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis-Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Roger / R. J. Yu, M. S. Krantz, E. J. Phillips, C. A. Jr. Stone // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. 819-829.

142. Epidemiology and costs of patients with toxic epidermal necrolysis: A 27-year retrospective study / I. M. M. H. Oen, C. H. Van Der Vlies, Y. W. F. Roeleveld [et al.] // *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – № 12. – P. 2444-2450.

143. Epidemiology and drug allergy results in children investigated in allergy unit of a tertiary-care paediatric hospital setting / A. Piccorossi, G. Liccioli, S. Barni [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 46. – № 5. – P. 1-13.

144. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients / A. Hernandez-Salazar, S. P. de Leon-Rosales, S. Rangel-Frausto [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – № 7. – P. 899-902.

145. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group / P. Lieberman, C. A. Camargo, K. Bohlke [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2006. – Vol. 97. – № 5. – P. 596-602.

146. Epidemiology of Drug Hypersensitivity Reactions in an Allergy Service / J. Kilimajer, C. Alava, T. Herrero [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. AB252-AB252.

147. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review / E. S. Shenoy, E. Macy, T. Rowe, K. G. Blumenthal // *JAMA* – 2019. – Vol. 321. – № 2. – P. 188-199.

148. Evaluation and Updated Classification of Acute Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs ): NSAID-Exacerbated or -Induced Food Allergy ( NEFA / NIFA ). / A. Romano, F. Gaeta, C. Caruso [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2023.

149. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification / S. Demir, M. Olgac, D. Unal [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70. – № 11. – P. 1461-1467.

150. Evaluation of Subjects Experiencing Allergic Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Clinical Characteristics and Drugs Involved / N. Pérez-Sánchez, I. Doña, G. Bogas [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1-10.

151. Evaluation of the immunologic cross-reactivity of aztreonam in patients with cystic fibrosis who are allergic to penicillin and/or cephalosporin antibiotics / R.B. Moss,

E. McClland, R. R. Williams [et al.] // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 13. – № 7. – P. S598-S607.

152. False-positive penicillin immunoassay: An unnoticed common problem / S. G. O. Johansson, J. Adédoyin, M. Van Hage [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132. – № 1. – P. 235-237.

153. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA) / M. Worm, A. Moneret-Vautrin, K. Scherer [et al.] // *Allergy* – 2014. – Vol. 69. – № 10. – P. 1397-1404.

154. Fisher, M. M. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia / M. M. Fisher, B. A. Baldo // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 1993. – Vol. 12. – № 2. – P. 97-104.

155. Fisher, M. M. Failure to prevent an anaphylactic reaction to a second neuromuscular blocking drug during anaesthesia / M. M. Fisher, D. Merefieid, B. Baldo // *Br. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 82. – № 5. – P. 770-773.

156. Fixed-drug Eruptions: What can we Learn from a Case Series? / R. Jhaj, D. Chaudhary, D. Asati, B. Sadasivam // *Indian J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 63. – № 2. – P. 125-130.

157. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption / S. Patel, A. M. John, M. Z. Handler, R. A. Schwartz // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. 393-399.

158. Fluconazole-induced Sweet's syndrome: A novel association / N. R. Adler, M. J. Lin, R. Cameron, D. Gin // *Australas. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 59. – № 2. – P. 160-161.

159. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors / J. Sánchez-López, G. Araujo, V. Cardona [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 5. – P. 1480-1492.

160. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions / C. L. Wang, R. H. Cohan, J. H. Ellis [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 191. – № 2. – P. 409-415.

161. Gamboa, P. M. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: Alergológica-2005 / P. M. Gamboa // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 19. – № SUPPL. 2. – P. 45-50.
162. General anaesthesia-induced anaphylaxis: Impact of allergy testing on subsequent anaesthesia / A. Trautmann, C. Seidl, J. Stoevesandt, C. S. Seitz // Clin. Exp. Allergy. – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 125-132.
163. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity / K. Brockow, A. Romano, M. Blanca [et al.] // Allergy. – 2002. – Vol. 57. – № 1. – P. 45-51.
164. Generalized bullous fixed drug eruption to fluconazole; with cross-reactivity to tinidazole / H. S. Mithari, P. V. Gole, V. D. Kharkar, S. A. Mahajan // Indian J. Dermatol. – 2019. – Vol. 64. – № 4. – P. 335-337.
165. Generalized bullous fixed drug eruption to fluconazole with positive patch testing and confirmed tolerance to itraconazole / M. Makris, C. Fokoloros, A. Syrmali [et al.] // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2021. – Vol. 20. – № 2. – P. 255-258.
166. Generalized Fixed Drug Eruption Induced by Fluconazole Without Cross-Reactivity to Itraconazole: Lymphocyte Transformation Test Confirms the Diagnosis / S. Demir, E. A. Cetin, D. Unal [et al.] // Drug Saf. Case Rep. – 2018. – Vol. 5. – № 1. – P. 2-4.
167. Genetic variants associated with T cell-mediated cutaneous adverse drug reactions: A PRISMA-compliant systematic review—An EAACI position paper / A. Oussalah, V. Yip, C. Mayorga [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75. – № 5. – P. 1069-1098.
168. Grammer, L. C. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. Third edition. / L. C. Grammer, P. A. Greenberger. – 2003. – 1-52 p.
169. Gruchalla, R. S. 10. Drug allergy / R. S. Gruchalla // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – № 2. – P. 548-559.
170. Gruchalla, R. S. Current reviews of allergy and clinical immunology: Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity / R. S. Gruchalla // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – № 4. – P. 475-488.

171. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions / K. Brockow, B. Przybilla, W. Aberer [et al.] // *Allergo J. Int.* – 2015. – Vol. 24. – № 3. – P. 44-57.
172. Gupta, R. Fixed drug eruption caused by itraconazole: reactivity and cross reactivity / R. Gupta, G. P. Thami // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – P. 521-522.
173. Harper, N. J. N. Propofol and food allergy / N. J. N. Harper // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 116. – № 1. – P. 11-13.
174. Hepner, D. L. Anaphylaxis During the Perioperative Period / D. L. Hepner, M. C. Castells // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97. – № 5. – P. 1381-1395.
175. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? - Validation from a large database / S. Caimmi, D. Caimmi, P. J. Bousquet, P. Demoly // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 159. – № 3. – P. 306-312.
176. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper / S. Bavbek, M. Pagani, E. Alvarez-Cuesta [et al.] // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77. – № 1. – P. 39-54.
177. Hypersensitivity reactions to contrast media: Prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis - A cross-sectional survey / O. Goksel, O. Aydin, C. Atasoy [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 155. – № 3. – P. 297-305.
178. Hypersensitivity Reactions To Iodinated Contrast Media: A multicenter study of 196081 Patients. / M. Cha, D. Kang, W. Lee [et al.] // *Radiology.* – 2019. – Vol. 293. – № 1. – P. 1-8.
179. Hypersensitivity reactions to iodinated radiocontrast media: Cluster analysis reveals distinct clinical phenotypes / W. Srisuwatchari, T. Vo, A. Gauthier [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2022. – Vol. 15. – № 9. – P. 100680.
180. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media / I. Doña, G. Bogas, M. Salas [et al.] // *Fron. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – № September. – P. 1-9.
181. Hypersensitivity Reactions to Neuromuscular Blocking Agents / P. Mertes, I. Aimone-Gastin, R. Gueant-Rodriguez [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14. – № 27. – P. 2809-2825.

182. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of an Austrian cohort study / T. Bangerl, B. Zahel, A. Lueger [et al.] // *Allergo. J. Int.* – 2020. – Vol. 29. – № 7. – P. 227-232.

183. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – a retrospective study / F. Angeletti, F. Meier, N. Zöller [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2020. – Vol. 18. – № 12. – P. 1405-1414.

184. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs / K. Calvo Campoverde, M. T. Giner-Muñoz, L. Martínez Valdez [et al.] // *An. Pediatr.* – 2016. – Vol. 84. – № 3. – P. 148-153.

185. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update / M. Sánchez-Borges, F. Caballero-Fonseca, A. Capriles-Hulett, L. González-Aveledo // *Pharmaceuticals.* – 2010. – Vol. 3. – № 1. – P. 10-18.

186. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. J. Torres, E. Barrionuevo, M. Kowalski, M. Blanca // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 34. – № 3. – P. 507-524.

187. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation / E. R. Gomes, L. Geraldes, Â. Gaspar [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 171. – № 3-4. – P. 269-275.

188. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: Selective reactions / N. Blanca-López, J. A. Cornejo-García, D. Pérez-Alzate [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 25. – № 6. – P. 385-395.

189. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: A study of 164 cases / A. Hassani, C. Ponvert, C. Karila [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 18. – № 5. – P. 561-565.

190. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA / M. L. Kowalski, J. S. Makowska, M. Blanca [et al.] // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66. – № 7. – P. 818-829.



191. Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudoallergic drug reactions / B. D. McNeil, P. Pundir, S. Meeker [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 519. – P. 237-241.
192. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia / C. Mirone, D. Preziosi, A. Mascheri [et al.] // *Clin. Mol. Allergy*. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-8.
193. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: Separating fact from perception: A UK perspective / M. V. Bhole, A. L. Manson, S. L. Seneviratne, S. A. Misbah // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 108. – № 6. – P. 903-911.
194. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins / A. Romano, F. Gaeta, R. L. Valluzzi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – № 3. – P. 685-691.e3.
195. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems / A. Romano, F. Gaeta, R. L. Valluzzi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – № 5. – P. 994-999.
196. Immediate Hypersensitivity to Contrast Agents: The French 5-year CIRTACI Study / O. Clement, P. Dewachter, C. Mouton-Faivre [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2018. – Vol. 1. – P. 51-61.
197. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gómez, M. J. Torres, C. Mayorga, M. Blanca // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 4. – № 5. – P. 251-263.
198. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy / I. Doña, M. J. Torres, M. I. Montañez, T. D. Fernández // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 9. – № 4. – P. 288-298.
199. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. / C. Mayorga, G. Celik, P. Rouzairre [et al.]. – // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71 – P. 1103-1134.
200. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation / H. Dormann, U. Muth-Selbach, S. Krebs [et al.] // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22. – № 2. – P. 161-169.

201. International Consensus on drug allergy / P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – № 4. – P. 420-437.
202. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs : Results of controlled drug challenges in 98 patients / J. Quiralte, C. Blanco, R. Castillo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996. – Vol. 98. – № 3. – P. 678-685.
203. Intradermal testing with radiocontrast media to prevent recurrent adverse reactions / S. R. Kim, K. H. Park, Y. J. Hong [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213. – № 6. – P. 1187-1193.
204. Iwakiri, M. Allergic reactions to propofol in adult patients with egg or soybean allergy: a retrospective cohort study from a large database of a single institute / M. Iwakiri, R. Inoue, K. Uchida // *JA Clin. Rep.* – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-5.
205. Kalangara, J. Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation of Opioid Allergy Labels—A Review / J. Kalangara, S. Potru, M. Kuruvilla // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* – 2019. – Vol. 33. – № 3-4. – P. 131-140.
206. Katzberg, R. W. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape / R. W. Katzberg, C. Haller // *Kidney Int. Suppl.* – 2006. – Vol. 69. – № SUPPL. 100. – P. 3-7.
207. Khan, L. M. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay - A systematic review / L. M. Khan // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69. – № 12. – P. 1985-1996.
208. Kowalski, M. L. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: How to apply a new classification in real practice? / M. L. Kowalski, J. S. Makowska // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 7. – № 4. – P. 312-320.
209. Laidlaw, T. M. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs / T. M. Laidlaw, K. N. Cahill // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5. – № 3. – P. 537-545.
210. Lazarou, J. Adverse drug reactions in hospitalized patients. / J. Lazarou, B. H. Pomeranz, P. N. Corey // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – № 15. – P. 1200-1205.

211. Lee, S.-Y. Radiocontrast media hypersensitivity in the Asia Pacific region / S.-Y. Lee, K.-W. Lim, Y.-S. Chang // *Asia Pac. Allergy*. – 2014. – Vol. 4. – № 2. – P. 119-125.
212. Leynadier, F. Anaphylaxis to muscle-relaxant drugs: Study of cross-reactivity by skin tests / F. Leynadier, J. Dry // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1991. – Vol. 94. – № 1-4. – P. 349-353.
213. Lipscomb, J. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hypersensitivity reactions / J. Lipscomb, M. Wong, M. Birkel // *U.S. Pharmacist*. – 2019. – Vol. 44. – № 3. – P. 22-26.
214. Macy, E. M. Current Epidemiology and Management of Radiocontrast-Associated Acute- and Delayed-Onset Hypersensitivity: A Review of the Literature // *Perm. J.* – 2018. – Vol. 22. – P. 1-6.
215. Macy, E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14. – № 11. – P. 1-7.
216. Macy, E. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? / E. Macy, K. G. Blumenthal // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 82-89.
217. Macy, E. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study / E. Macy, R. Contreras // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 3. – P. 790-796.
218. Macy, E. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects / E. Macy, T. Poon K-Y // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – № 8. – P. 778.e1-7.
219. Makowska, J. NSAIDs Hypersensitivity: When and How to Desensitize? / J. Makowska, M. Makowski, M. L. Kowalski // *Current Treatment Options in Allergy*. – 2015. – Vol. 2. – № 2. – P. 124-140.
220. Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations / L. C. Savic, D. A. Khan, P. Kopac [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e82-e94.

221. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media / K. Brockow, C. Christiansen, G. Kanny [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – № 2. – P. 150-158.
222. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations / L. H. Garvey, P. Dewachter, D. L. Hepner [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e50-e64.
223. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions / G. Porebski, K. Kwiecien, M. Pawica, M. Kwitniewski // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – № December. – P. 1-9.
224. Melchiors, B. L. B. Investigation of perioperative hypersensitivity reactions: An update / B. L. B. Melchiors, L. H. Garvey // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 338-345.
225. Melchiors, B. Intravenous Provocation With Neuromuscular Blocking Agents in the Investigation of Perioperative Anaphylaxis—Preliminary Findings From the Danish Anaesthesia Allergy Centre / B. Melchiors, M. Kroigaard, L. H. Garvey // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 36. – № 56. – P. 318.
226. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review / D. G. Ebo, R. C. Clarke, P. M. Mertes [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e38-e49.
227. Mota, I. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From pathogenesis to clinical practice TT - Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides: Da patogénese à prática clínica / I. Mota, Â. Gaspar, M. Morais-Almeida // *Rev. Port. Imunoalergologia*. – 2018. – Vol. 26. – № 3. – P. 207-220.
228. Muscle Relaxants Allergy / D. G. Peroni, N. Sansotta, R. Bernardini [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. – № 3. – P. 35-46.
229. Naing, C. S. Oral Provocation Test in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitive Patients Referred to Singapore General Hospital / C. S. Naing, Y. Y. Chong // *Open Access Library J.* – 2017. – Vol. 04. – № 03. – P. 1-7.

230. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions / J. Waton, P. Tréchet, C. Loss-Ayav [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160. – № 4. – P. 786-794.

231. Negative predictive value of skin tests to neuromuscular blocking agents / L. F. Ramirez, A. Pereira, A. M. Chiriac [et al.] // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – № 3. – P. 439-441.

232. Nissen, C. V. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification of a danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines / C. V. Nissen, C. Bindslev-Jensen, C. G. Mortz // *Clin. Transl. Allergy.* – 2015. – Vol. 5. – № 1.

233. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut / L. L. Asserhøj, H. Mosbech, M. Krøigaard, L. H. Garvey // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 116. – № 1. – P. 77-82.

234. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs : An EAACI position paper / M. Jutel, I. Agache, M. Zemelka-wiacek [et al.] // *Allergy.* – 2023. – P. 1-24.

235. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced anaphylaxis infrequent in 388 patients with mastocytosis: A two-center retrospective cohort study / P. Bonadonna, F. Olivieri, J. Jarkvist [et al.] // *Front. Allergy.* – 2022. – Vol. 3. – № December. – P. 1-10.

236. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children / C. Alves, A. M. Romeria, C. Abreu [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 45. – № 1. – P. 40-47.

237. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: Not always an allergy! / M. A. W. Hermans, R. Otten, A. F. Karim, M. S. Van Maaren // *Neth. J. Med.* – 2018. – Vol. 76. – № 2. – P. 52-59.

238. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children / M. I. Kidon, L. W. Kang, C. W. Chin [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 3. – № 4. – P. 114-122.

239. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: A multicenter study II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis / A. L. De Weck, M. L. Sanz, P. M. Gamboa [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 39-57.

240. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study I. Clinical findings and in vitro diagnosis / A. L. De Weck, M. L. Sanz, P. M. Gamboa [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19. – № 5. – P. 355-369.

241. NSAID-exacerbated respiratory disease: a population study / H. Andersén, P. Ilmarinen, J. Honkamäki [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-10.

242. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies / V. Soriano, E. Garcia-Martin, G. Canto, M. Blanca // *J. Asthma Allergy.* – 2019. – Vol. 12. – P. 217-233.

243. Nsaid-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies / N. Blanca-Lopez, V. Soriano, E. Garcia-Martin [et al.] // *J. Asthma Allergy.* – 2019. – Vol. 12. – P. 217-233.

244. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs / I. Doña, E. Barrionuevo, M. Salas [et al.] // *Nature. Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-9.

245. Opioid Hypersensitivity: Predictors of Allergy and Role of Drug Provocation Testing / P. H. Li, K. L. Ue, A. Wagner [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2017. – Vol. 5. – № 6. – P. 1601-1606.

246. Penicillin Allergy Evaluation: A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit / R. Solensky, J. Jacobs, M. Lester [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 6. – P. 1876-1885.e3.

247. Perioperative anaphylaxis caused by muscle relaxants: Do we know enough? / D. Marković, N. Vuković, J. Milenković [et al.] // *Serb. Med. J.* – 2022. – Vol. 3. – № 4. – P. 462-470.

248. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs / M. Cousin, A. Chiriac, N. Molinari [et al.] // *Ped. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27. – № 7. – P. 743-748.
249. Pichichero, M. E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 57. – № 3 SUPPL. – P. 13-18.
250. Pichler, W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – № 8. – P. 683-693.
251. Pichler, W. J. Drug hypersensitivity / W. J. Pichler. – Karger. – Basel, 2007. – 438 p.
252. Pichler, W. J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74. – № 8. – P. 1457-1471.
253. Pichler, W. J. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors // *World Allergy Organ. J.* – 2008. – Vol. 1. – № 6. – P. 96-102.
254. Pleasants, R. A. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis / R. A. Pleasants, T. R. Walker, W. M. Samuelson // *Chest.* – 1994. – Vol. 106. – № 4. – P. 1124-1128.
255. Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity / N. Blanca-Lopez, D. Perez-Alzate, G. Canto, M. Blanca // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 13. – № 11. – P. 1017-1027.
256. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs / A. D. Broyles, A. Banerji, S. Barmettler [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 9. – P. S16-S116.
257. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity / M. J. Torres, A. Trautmann, I. Böhm [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76. – № 5. – P. 1325-1339.
258. Predictive value of allergy tests for neuromuscular blocking agents: Tackling an unmet need / J. Leysen, A. Uyttebroek, V. Sabato [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – Vol. 44. – № 8. – P. 1069-1075.

259. Prevalence and impact of reported drug allergies among rheumatology patients / S. C. W. Chan, W. W. Y. Yeung, J. C. Y. Wong [et al.] // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10. – № 11.

260. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children / M. Erkoçoğlu, A. Kaya, E. Civelek [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 160-167.

261. Prevalence of reported drug allergy and its impact on Beta lactam use with financial and health implications / A. Murugesw-Warren, R. Malhi, Y. Jani [et al.] // *Arch. Asthma Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 1. – № 1. – P. 028-035.

262. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / I. Doña, N. Pérez-Sánchez, I. Eguiluz-Gracia [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 3. – P. 561-575.

263. Propofol-Induced Perioperative Anaphylaxis / G. D. C. Kumaat, S. Lie, I. Bagus, K. Jaya. // *Neurol. Spin. Med. Chir.* – 2022. – Vol. 5. – № 2. – P. 118-121.

264. Propofol Induced Anaphylaxis-A Case Report / A. Carmezim, F. Pereira, J. Gulmaraes [et al.] // *J. Allergy Ther.* – 2015. – Vol. 6. – № 2. – P. 2-5.

265. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests / M. D. Ibáñez, P. Rodríguez del Río, E. M. Lasa [et al.] // *Ann. Allergy Asthma and Immunol.* – 2018. – Vol. 121. – № 2. – P. 235-244.e3.

266. Quint, T. Fixed drug eruption caused by fluconazole—An underdiagnosed but recurrent problem / T. Quint, S. Wöhrl, T. Kinaciyan // *Contact Dermatitis*. – 2019. – Vol. 80. – № 3. – P. 172-173.

267. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation / A. Trautmann, K. Brockow, V. Behle, J. Stoevesandt // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 7. – P. 2218-2224.

268. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice / P. M. Mertes, J. M. Malinovsky, L. Jouffroy [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2011. – Vol. 21. – № 6. – P. 442-453.



269. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Disease Workshop on Drug Allergy / L. M. Wheatley, M. Plaut, J. M. Schwaninger [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – № 2. – P. 262-271.
270. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2LEN) survey / J. S. Makowska, P. Burney, D. Jarvis [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71. – № 11. – P. 1603-1611.
271. Results of NSAID provocation tests and difficulties in the classification of children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity / O. Yilmaz Topal, I. Kulhas Celik, I. Turgay Yagmur [et al.] // *Ann. Allergy Asthma and Immunol.* – 2020. – Vol. 125. – № 2. – P. 202-207.
272. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients - Treatment and outcome / Y. Yamane, S. Matsukura, Y. Watanabe [et al.] // *Allergol. Int.* – 2016. – Vol. 65. – № 1. – P. 74-81.
273. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 / S. G. O. Johansson, T. Bieber, R. Dahl [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – № 5. – P. 832-836.
274. Rocuronium anaphylaxis and multiple neuromuscular blocking drug sensitivities / P. Matthey, P. Wang, B. A. Finegan, M. Donnelly // *Can. J. Anesth.* – 2000. – Vol. 47. – № 9. – P. 890-893.
275. Saliba, E. Fluconazole-induced acute generalized exanthematous pustulosis / E. Saliba, R. Chrabieh, Z. Tannous // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 39. – P. 254.e5-254.e7.
276. Saljoughian, M. Opioids: Allergy vs. pseudoallergy / M. Saljoughian // *U.S. Pharmacist.* – 2006. – Vol. 7. – P. 5-9.
277. Sánchez-Borges, M. NSAID Hypersensitivity (Respiratory, Cutaneous, and Generalized Anaphylactic Symptoms) // *Med. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 94. – № 4. – P. 853-864.

278. Schrüfer, P. Outcome of a de-labelling algorithm compared with results of penicillin ( $\beta$ -lactam) allergy testing / P. Schrüfer, J. Stoevesandt, A. Trautmann // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-9.
279. Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug / H. Klar, N. Sotošek, J. Šelb, M. Košnik // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* – 2019. – Vol. 28. – № 3. – P. 97-101.
280. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs / M. G. Canto, I. Andreu, J. Fernandez, M. Blanca // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – № 4. – P. 293-297.
281. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population / E. Gomes, M. F. Cardoso, F. Praça [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2004. – Vol. 34. – № 10. – P. 1597-1601.
282. Serum baseline tryptase level as a marker for the severity of anaphylaxis / V. Aniceto, M. M. Dias, J. M. L. Melo [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 179. – № 3. – P. 201-208.
283. Severe Oropharyngeal Angioedema Caused by Propofol: A case report / C. H. Shin, Y. H. Lee, Y. M. Kim [et al.] // *Kor. J. Anesth.* – 2006. – Vol. 50. – № 6. – P. S68.
284. Skin Test-Positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: The role of controlled challenge testing / A. Prieto-García, M. Tomás, R. Pineda [et al.] // *J. Investig. Allergology Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 183-189.
285. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper / K. Brockow, L. H. Garvey, W. Aberer [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – № 6. – P. 702-712.
286. Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity / R. Schrijvers, C. Breynaert, Y. Ahmedali [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6. – № 4. – P. 1246-1254.
287. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - A European multicenter study / K. Brockow, A. Romano, W. Aberer [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – № 2. – P. 234-241.

288. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: A meta-analysis / S. H. Yoon, S. Y. Lee, H. R. Kang [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – № 6. – P. 625-637.
289. Sousa-Pinto, B. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression / B. Sousa-Pinto, J. A. Fonseca, E. R. Gomes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – № 4. – P. 362-373.e2.
290. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System / L. Cox, D. Larenas-Linnemann, R. F. Lockey, G. Passalacqua // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – № 3. – P. 569-574.
291. Specialist perioperative allergy clinic services in the UK 2016: Results from the Royal College of Anaesthetists Sixth National Audit Project / W. Egner, T. Cook, N. Harper [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2017. – Vol. 47. – № 10. – P. 1318-1330.
292. Statement of the spanish society of allergology and clinical immunology on provocation tests with aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A. Izquierdo-Domínguez, I. Bobolea, I. Doña [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 30. – № 1. – P. 1-13.
293. Stevenson, D. D. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes / D. D. Stevenson, M. Sanchez-Borges, A. Szczeklik // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 87. – № 3. – P. 177-180.
294. Takazawa, T. In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives / T. Takazawa, V. Sabato, D. G. Ebo // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e117-e125.
295. Tashkandi, J. My patient is allergic to eggs, can i use propofol? A case report and review / J. Tashkandi // *Saudi J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 4. – № 3. – P. 207.
296. Tavallae, M. Fixed drug eruption resulting from fluconazole use: A case report // *J. Med. Case Rep.* – 2009. – Vol. 3. – P. 1-4.
297. Thalappil, S. Selective COX-2 inhibitor continues to be a safe alternative in patients with nonselective NSAIDs hypersensitivity / S. Thalappil, M. Al-Nesf // *Qatar Med. J.* – 2022. – Vol. 2. – P. 1-2.

298. The Challenge of De-labeling Penicillin Allergy / C. A. Stone, J. Trubiano, D. T. Coleman [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 2. – P. 273-288.

299. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update / P. Lieberman, R. A. Nicklas, J. Oppenheimer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – № 3. – P. 477-480.e42.

300. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital / K. Sade, I. Holtzer, Y. Levo, S. Kivity // *Clin. Exp. Allergy*. – 2003. – Vol. 33. – № 4. – P. 501-506.

301. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review / S. S. Panesar, S. Javad, D. De Silva [et al.] // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – № 11. – P. 1353-1361.

302. The impact of a drug allergy label in an internal medicine ward / P. S. Coelho, G. M. Santos, M. Micovich [et al.] // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2023. – P. 1764-1489.

303. The Incidence of Drug Allergy and Presentation of Symptoms in a Healthy, Birth Cohort / R. Rosow, M. Davila, V. Martin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145. – № 2. – P. AB96.

304. The incidence of hypersensitivity to nsaids in the group of patients with musculoskeletal disorders / O. Brzezinska-Pawlowska, A. Sztanka, K. Slodkowski [et al.] // *Ann. Rheumatic Dis.* – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. 1459.

305. The Lymphocyte Transformation Test in Delayed Hypersensitivity Reactions Induced by Ibuprofen and/or Metamizole / A. Nin-Valencia, J. Domínguez-Ortega, R. Cabañas [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2023. – Vol. 33. – № 1. – P. 52-53.

306. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre / J. A. Trubiano, K. A. Cairns, J. A. Evans [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-5.

307. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge / J. C. Caubet, L. Kaiser, B. Lemaître [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – № 1. – P. 218-222.

308. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea / S. C. Park, T.-B. Kim, L. S. Kim [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17. – P. 919-925.
309. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status / L. H. Garvey, D. G. Ebo, M. Krøigaard [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. e126-e134.
310. Thompson, G. Paracetamol allergy in clinical practice / G. Thompson, C. Bundell, M. Lucas // *Aust. J. Gen. Pract.* – 2019. – Vol. 48. – № 4. – P. 216-2019.
311. Thong, B. Y. H. Epidemiology and risk factors for drug allergy / B. Y. H. Thong, T. C. Tan // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71. – № 5. – P. 684-700.
312. Thong, B. Y.-H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific / B. Y.-H. Thong // *Asia Pac. Allergy.* – 2018. – Vol. 8. – № 4. – P. e38.
313. Tolerability of Cefazolin and Ceftributen in Patients with IgE-Mediated Aminopenicillin Allergy / A. Romano, R. L. Valluzzi, C. Caruso [et al.] // *J. Investig. Allergology Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 6. – P. 1989-1993.e2.
314. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins / M. Atanasković-Marković, F. Gaeta, B. Medjo [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – № 2. – P. 237-240.
315. Tolerability to paracetamol and preferential COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity / K. Terzioğlu, Ö. Sancar, H. Ç. Ekerbiçer [et al.] // *Asia Pac. Allergy.* – 2020. – Vol. 10. – № 3. – P. e29.
316. Torres, M. J. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: Pathogenesis and diagnostic tests / M. J. Torres, C. Mayorga, M. Blanca // *J. Investig. Allergology and Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19. – № 2. – P. 80-90.
317. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper / A. Romano, M. Atanaskovic-Markovic, A. Barbaud [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 6. – P. 1300-1315.

318. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985 / J. C. Roujeau, J. C. Guillaume, J. C. Fabre [et al.] // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126. – № 1. – P. 37-42.
319. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. An Epidemiologic Study From West Germany / E. Schöpf, A. Stühmer, B. Rzany [et al.] // Arch. Dermatol. – 1991. – Vol. 127. – № 6. – P. 839-842.
320. “Treating Through” Decision and Follow-up in Antibiotic Therapy-Associated Exanthemas / A. Trautmann, S. Benoit, M. Goebeler, J. Stoevesandt // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2017. – Vol. 5. – № 6. – P. 1650-1656.
321. Tryptase Precursors Are Preferentially and Spontaneously Released, Whereas Mature Tryptase Is Retained by HMC-1 Cells, Mono-Mac-6 Cells, and Human Skin-Derived Mast Cells / L. B. Schwartz, H.-K. Min, S. Ren [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – № 11. – P. 5667-5673.
322. Wagner, S. The latex-fruit syndrome / S. Wagner, H. Breiteneder // Biochem. Soc. Trans. – 2002. – Vol. 30. – № 6. – P. 935-940.
323. Warrington, R. Drug allergy / R. Warrington, F. Silviu-Dan, T. Wong // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 14. – № s2. – P. 1-11.
324. Watanabe, Y. Drug allergy and autoimmune diseases / Y. Watanabe, Y. Yamaguchi // Allergol. Int. – 2022. – Vol. 71. – № 2. – P. 179-184.
325. Wöhrl, S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management // Allergo J. Int. – 2018. – Vol. 27. – № 4. – P. 114-121.
326. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, M. B. Bilò [et al.] // World allergy organ J. – 2011. – Vol. 62. – № 11. – P. 1464-1500.
327. Yeung, W. Y. W. Update on the management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity / W. Y. W. Yeung, H. S. Park // Yonsei Med. J. – 2020. – Vol. 61. – № 1. – P. 4-14.
328. Yim, S. McMaster Textbook of Internal Medicine. Chapter Fixed drug eruption / S. Yim, M. Abu-Hilal. – Krakow, 2021.