

На правах рукописи

Мясникова
Татьяна Николаевна

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва, 2025 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Латышева Татьяна Васильевна**

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Вишнева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «____» _____ 2025 г., в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.002.01 в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и на сайте <http://nrcii.ru/dissertatsionnyy-sovet/zashity-dissertatsiy/>.

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Гудима Георгий Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность 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 аллерголог-иммунологе. Появление большого числа новых ЛП приводит к увеличению количества осложнений лекарственной терапии. Зачастую, пациенты занимаются самолечением и бесконтрольно применяют ЛП, в то время как частые короткие курсы терапии могут способствовать сенсibilизации к этим ЛП [DeShazo R.D. et al., 1997; Gruchalla R.S, 2001; Warrington R. et al., 2018]. Но, следует учитывать, что даже рационально 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 10% от всех побочных реакций обусловлено ЛГ [Pawankar R. et al., 2013]. Несмотря на то, что фармакологическое действие ЛП хорошо известно и изучено, к сожалению, предсказать развитие ЛГ невозможно, так как в этом большое значение имеют индивидуальные особенности реактивности организма. Не следует забывать, что причиной развития ЛА может быть не только сам ЛП, но и его метаболиты [DeShazo R.D. et al., 1997; Pichler W.J., 2019; Romano A. et al., 2020]. При этом интенсивность биотрансформации ЛП и преобладание тех или иных ее путей у каждого конкретного пациента может значительно отличаться. Выраженность реакций ЛГ может быть различной по клиническим проявлениям их течения и степени тяжести, вплоть до летальных исходов. 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 составляла 6,7%, при этом фатальные реакции встречались в 0,32% случаев [Lazarou J. et al., 1998]. 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 непрямым [Sade K. et al., 2003; Demoly P. et al., 2014; Khan L.M., 2014; Oen I. et al., 2015; Trubiano J.A. et al., 2015]. В настоящее время диагностика ЛА остается одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии [Grushalla R.S., 2001; Mirakian R. et al., 2009]. 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 [Dormann H. et al., 2000; Masy E. et al., 2014; Milosevich K. et al., 2022; Khan D. et al., 2022]. 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 ЛГ, 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 ЛГ в зависимости от механизмов и времени их развития, клинических проявлений, что является ключевым моментом для выбора методов тестирования и определения алгоритма обследования. 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-лактамных 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-лактамных 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-лактамовых 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

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-лактамовые 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-лактамовых 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-лактамов антибиотиков, отвечающих за перекрестную сенсибилизацию, позволит врачу аллергологу-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.

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.

Степень достоверности и апробация 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.

Материалы диссертации доложены на: международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (2014, 2019 гг., г. Казань); краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии в педиатрии» (г. Барнаул); XIII, XIV Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (2015, 2017 гг., г. Москва); конгрессе Российской ассоциации радиологов «Актуальные и спорные вопросы применения контрастных средств» (2015 г., г. Москва); Всероссийской конференции «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача» (2016 г., г. Москва); Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология — практическому здравоохранению» (2018 г., г. Москва); Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (2019 г., г. Москва); XV Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (2019 г., г. Москва); Иммунологическом форуме (2019 г., г. Новосибирск); Научно-практической конференции «Междисциплинарные вопросы аллергологии и иммунологии» (2019 г., г. Москва); XVII, XVIII, XIX, XX Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (2021, 2022, 2023, 2024 гг., г. Москва); Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (2021 г., г. Москва); III Научно-практической конференции аллергологов-иммунологов Северо-Кавказского Федерального округа (2022 г., г. Нальчик); конференции «Все об ангиоотеках» (2022, 2024 гг., г. Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии» (2023 г., г. Барнаул); III Международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты клинической и эстетической гинекологии» (2023 г., г. Москва); Первом Межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии (2023 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 по теме диссертации

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 структуры 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).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 2016 по 2022 гг. в клинике ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России на базе отделения «Иммунопатологии взрослых». 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.

На 1 этапе проведен проспективный анализ общей группы пациентов (n=2213), 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 в группе пациентов (n=928), 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 группы пациентов с: ЛГНТ (n=650), ЛАЗТ (n=293), иммунокомплексными реакциями (n=6) (рис. 1). 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 информированное согласие. При анализе группы с ЛАЗТ также были включены данные пациентов (n=64), обследованных в период с 2012 по 2015 гг.

На 3 этапе сформированы группы 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-лактамов антибиотиков.

Клиническое обследование включало сбор фармакологического анамнеза, физикальное обследование. Составлен опросник для пациента с жалобами на ЛГ, который он заполняет на каждый эпизод реакций перед приемом у врача аллерголога-иммунолога (рис. 2). Целью опросника является оценка наличия ЛГ у данного пациента на основании внесенных данных, что должно упростить работу врача аллерголога-иммунолога, так как сбор фармакологическо

го анамнеза занимает большое количество времени (более часа). 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. Совпадение результатов отмечено в 55 опросниках (76,4%).



Рис. 1 – Общая схема обследованных пациентов

Аллергологическое обследование включало в себя кожные прик-тесты со стандартными отечественными наборами бытовых, эпидермальных, пылевых аллергенов производства объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова. Прик-тесты осуществляли и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов.

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 о 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:

Рис. 2 – Опросник для пациента с предполагаемой ЛА. Заполняет пациент на каждую перенесенную реакцию

Количественное определение специфических IgE к небактериальным аллергенам, яду пчел, ос (по показаниям), пищевым продуктам (по показаниям), количественное определение триптазы в сыворотке крови (по показаниям), количественное определение уровня IgE, специфических к пенициллину G, V, амоксицилоилу, ампицилоилу (по показаниям) с использованием тест-систем ImmunoCap Phadia (Швейцария).

Тестирование с лекарственными препаратами

Кожные тесты с ЛП. 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. Также 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.

Провокационный дозируемый тест (ПДТ) проводился при отрицательном результате кожного тестирования (если проведение кожных тестов было возможно). Как правило, ПДТ проводился с целью исключения ЛГ или подбора ЛП из группы перекрестно-реагирующих ЛП, не вызывающего 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. В случае развития реакции проведение ПДТ завершалось. Осуществлялось лечение развившейся реакции, которую подробно описывали и фиксировали на фото (с разрешения пациента).

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) $\times 100\%$.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен проспективный анализ общей группы пациентов ($n=2213$) с предположительным диагнозом ЛГ. По данным фармакологического анамнеза ЛГ полностью исключена в 58,1% случаев (1285 пациентов). Группа из 928 пациентов с предполагаемым диагнозом ЛГ, из них 647 женщин и 281 мужчина, была подразделена на группы в зависимости от предполагаемого механизма

развития реакции: ЛГНТ у 650 (70,0%) человек (женщины – 452, мужчины – 198, соотношение 2,3:1; средний возраст дебюта первой реакции – $39,15 \pm 18,38$ лет ($M \pm Sd$)); ЛАЗТ у 293 (31,6%) (женщины – 204, мужчины – 89, соотношение 2,3:1; средний возраст дебюта первой реакции – $40,03 \pm 19,84$ лет), иммунокомплексная реакция – у 6 (0,7%) (женщины – 3, мужчины – 3, соотношение 1:1; средний возраст дебюта первой реакции – $34,33 \pm 17,99$ лет). Таким образом, отмечено, что ЛГНТ встречается в 2,2 раза чаще, чем ЛАЗТ, как у мужчин, так и у женщин, что соответствует данным зарубежных коллег [Gomes E. et al., 2004; Kilimajer J. et al., 2011; Coelho P. et al., 2023] (рис. 3). У детей по сравнению со взрослыми риск развития ЛГНТ в 2,9 раза выше, чем ЛАЗТ ($OR=2,891$ ($CI\ 95\% 1,668-5,009$)) (рис.4). Ме возраста ЛГНТ и ЛАЗТ – одинаковая (38,0 лет). Отмечено, что более, чем в 50% случаев, дебют ЛГНТ происходит в возрасте 18-50 лет, ЛАЗТ – 18-40 лет.

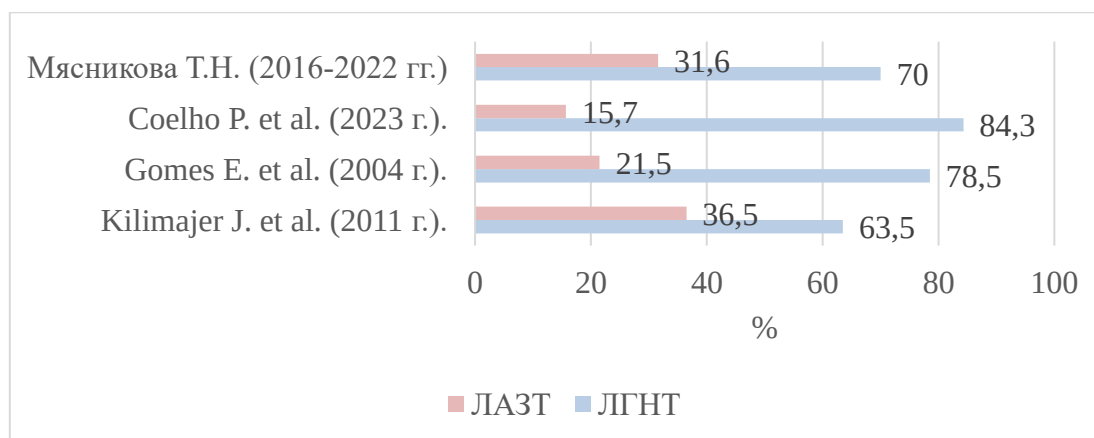


Рис. 3 – Частота встречаемости ЛГНТ и ЛАЗТ

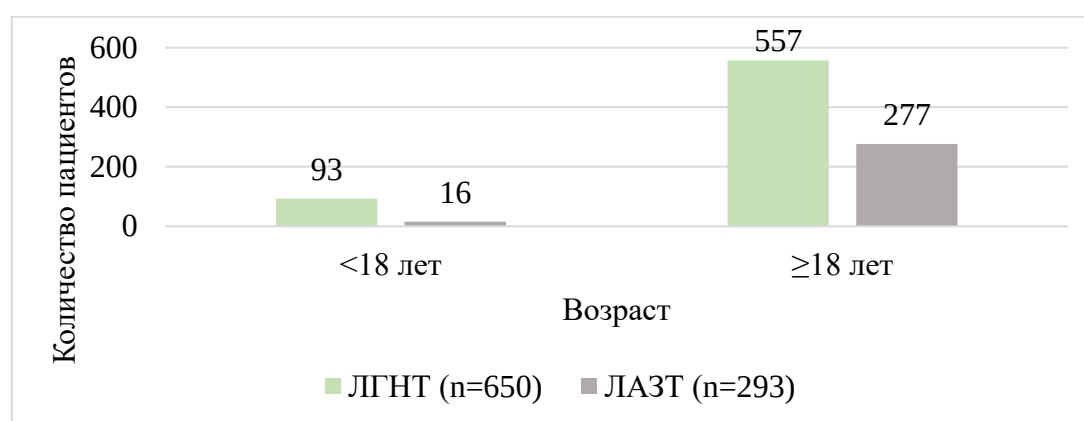


Рис. 4 – Частота встречаемости ЛГНТ и ЛАЗТ у детей и взрослых

Как при ЛГНТ, так и при ЛАЗТ, соотношение женщин и мужчин было одинаковым и составило 2,3:1. 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. Иммунокомплексные реакции относятся к очень редким проявлениям ЛГ (0,7%), которые были 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.

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). При анализе в группу ЛАЗТ также были включены 64 пациента с данным типом реакции, проконсультированных в период с 2012 по 2015 гг.

Анализируя фармакологический анамнез, определен спектр основных причинно-значимых ЛП, вызывающих различный тип ЛГ. Выявлены следующие ЛП-триггеры для 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%);

для ЛАЗТ: 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%) (рис. 5).

На другие ЛП (при ЛГНТ – натализумаб, ретинол, амиодарон, тропикамид, реополиклоктин, плазма и пр.; при ЛАЗТ – сибутрамин, аллапинин, амиодарон и пр.) встречались единичные случаи.

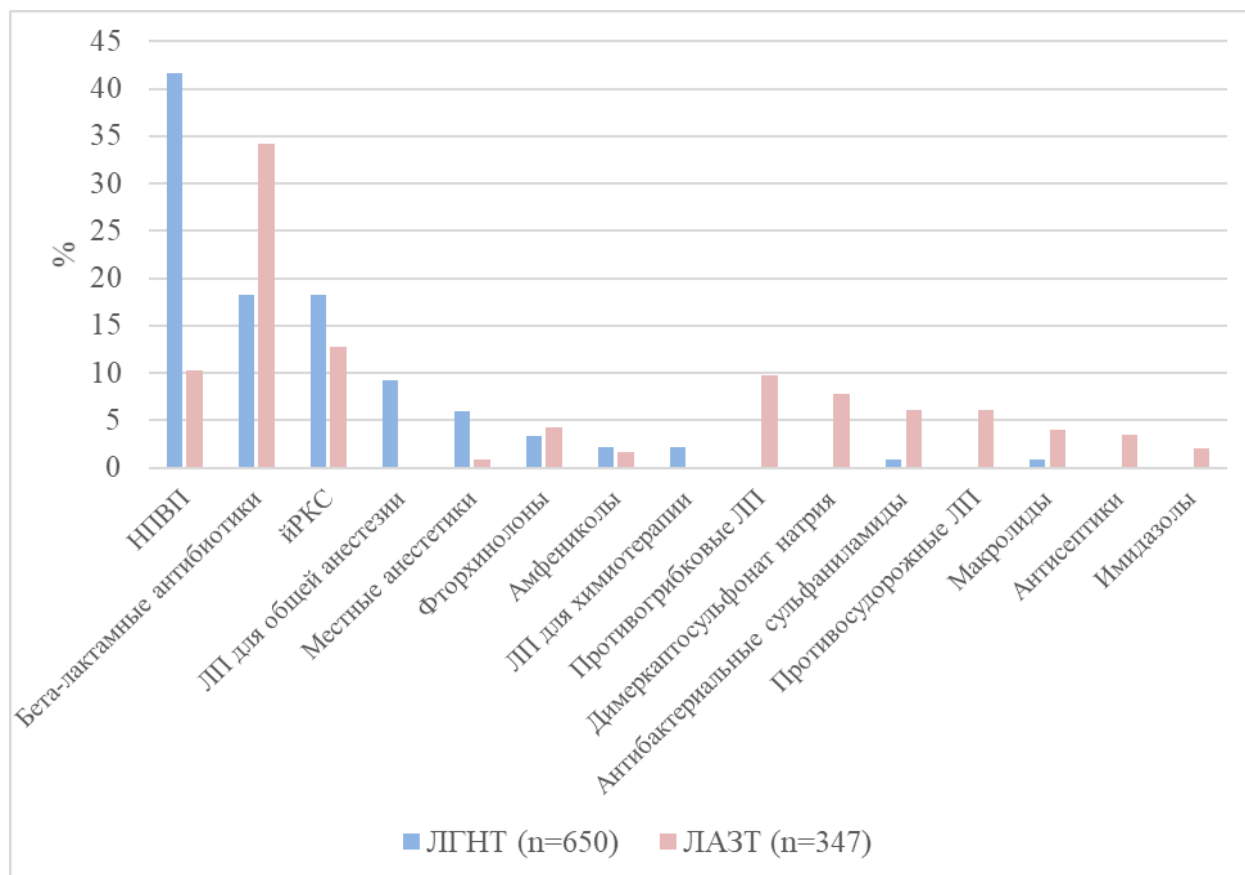


Рис. 5 – Спектр ЛП-триггеров ЛГНТ и ЛА3Т

Исходя из этого, основной группой ЛП-триггеров ЛГНТ были НПВП (41,7%), но данная группа препаратов, как правило, вызывает немедленные реакции без участия иммунных механизмов [Blanca-Lopez N. et al., 2019; Yeung W. et al., 2020]. Если говорить о ЛАНТ, то главными группами ЛП-триггеров были бета-лактамы антибиотики (18,5%) и йРКС (18,6%). Но йРКС вызывают как ЛГНТ, так и ЛАНТ [Doña I et al., 2020; , Brockow K. et al., 2009]. Основной группой ЛП-триггеров ЛА3Т были бета-лактамы антибиотики (34,2%) (среди них аминопенициллины (90,5%)). Реже встречались реакции на йРКС (12,7%), НПВП (10,3%), противогрибковые препараты (9,8%). Таким образом, главными группами ЛП, вызывающими ЛГ, как немедленного, так и замедленного типов, были бета-лактамы антибиотики, НПВП, йРКС, что показано и в других исследованиях (рис.6).

По нашим данным частота ЛГ к йРКС значительно выше, по сравнению с другими исследованиями, 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 для обследования. Следует отметить, что на ЛП для общей анестезии развивается только ЛГНТ, а на противогрибковые ЛП, димеркаптосульфонат натрия, противосудорожные препараты, антисептики, имидазолы – только ЛАЗТ.

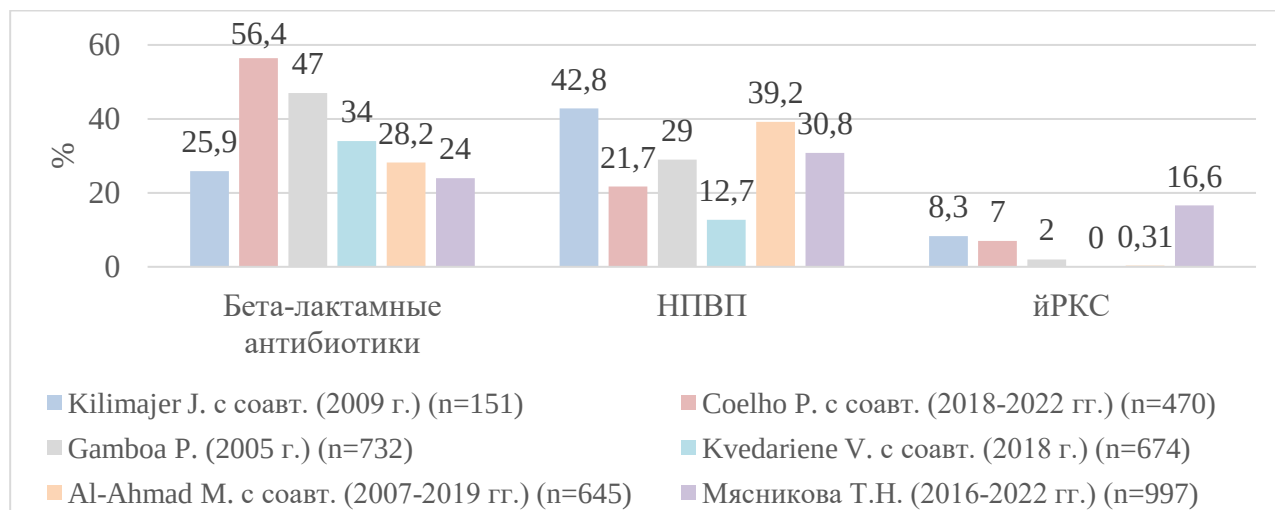


Рис. 6 – Основные группы ЛП-триггеров ЛГ

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 фармакологической группы подобран 14 пациентам. От тестирования отказались 2 пациента. 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.

Клиническими проявлениями ЛГНТ были: в 58,5% случаев (n=380) – крапивница/ангиоотек (АО), в 34,4% (n=224) – анафилаксия, в 12,2% (n=79) – ринорея/бронхоспазм, в 4,1% (n=27) – нельзя было точно определить тип реакции (реакция ЛГНТ неуточненная). Таким образом, при ЛГНТ тяжелые реакции в виде анафилаксии встречаются в 2,1 раза реже, чем нетяжелые проявления.

ЛАЗТ наиболее часто проявлялась макулопапулезной экзантемой (МПЭ) (188 пациентов/54,2%), фиксированной лекарственной эритемой (ФЛЭ) (86/24,8%), реже – контактным аллергическим дерматитом (КАД) (25/7,2%),

синдромом Стивенса-Джонсона (ССД) / токсическим эпидермальным некролизом (ТЭН) (24/6,9%), многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ) (11/3,2%), лекарственной реакцией с эозинофилией и системными поражениями (DRESS) (6/1,7%), симметричной лекарственной экзантемой с поражением складок и сгибов (SDRIFE) (4/1,2%), острым генерализованным экзантематозным пустулезом (ОГЭП) (1/0,3%), экзантемой неясной (10/2,9%). Таким образом, основными клиническими проявлениями ЛАЗТ были МПЭ (54,2%), что соответствует данным другого исследования [Fiszenson-Albala F. et al., 2003], и ФЛЭ (24,8%), частота встречаемости которой среди других поражений кожи колеблется в широких пределах (2,5-22%) [Patel S. Et al., 2020; Yim S. et al., 2020]. МПЭ и ФЛЭ относятся к нетяжелым проявлениям ЛАЗТ.

МПЭ наиболее часто отмечена у пациентов старше 60 лет (28%). 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. 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 чаще всего возникает в возрасте 19-40 лет, что, вероятнее всего, обусловлено основными ЛП-триггерами (димеркаптосульфат натрия (в настоящее время не производится), флуконазол), которые наиболее часто применяют пациенты этой возрастной группы. В возрастных группах 31-50 лет соотношение мужчин и женщин равное, что также можно объяснить тем, что димеркаптосульфат натрия наиболее часто применяют мужчины. В нашем исследовании среди детей был только 1 случай ФЛЭ. Среднее количество реакций в виде ФЛЭ больше (3,49 эпизодов на 1 пациента, максимальное количество реакций – 20), чем при других реакциях ЛАЗТ, что, вероятнее всего, связано с поздней диагностикой данного состояния, хотя у ФЛЭ есть четкие клинические маркеры. Но выявить причинно-значимый ЛП бывает затруднительно. Основными ЛП-триггерами ФЛЭ были димеркаптосульфат натрия (28,2%) и флуконазол (27,1%). В 25,9% случаев ЛП-триггер выявлен с помощью кожного тестирования (местный провокационный тест).

КАД встречался у женщин в 4 раза чаще, чем у мужчин. У детей КАД не зафиксирован. КАД подтвержден в 24% случаев. Основными ЛП-триггерами были амфеникол, кетопрофен, раствор йода для местного применения, антисептики. Тяжелые проявления ЛАЗТ встречались реже. Противосудорожные препараты были основными ЛП-триггерами (45,8%) тяжелых буллезных дерматозов. У 4 из 6 пациентов ЛП-триггером DRESS были также противосудорожные ЛП.

Тестирование *in vivo* проведено при ЛГНТ 328 пациентам (50,5%), при ЛАЗТ – 225 (64,9%). Необходимо подчеркнуть, что проведение провокационного тестирования *in vivo* не всегда возможно в силу многих причин (возможность замены ЛП на другую группу, риск развития тяжелой реакции, отказ пациента от тестирования и т.д.). Но, обращает на себя внимание то, что в результате проведенного провокационного тестирования исключена у всех пациентов ЛАНТ на тримеперидин, бензодиазепин, фентанил, пропофол, местные анестетики. 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. 7). У всех пациентов исключена ЛАЗТ на 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. 8). Благодаря проведенному тестированию, диагноз ЛАНТ полностью снят в 12,2% случаев, ЛАЗТ – в 15,3%. Сформированы группы пациентов в зависимости от причинно-значимого ЛП, которые наиболее часто вызывали ЛГ/ЛА.

Первая группа – это пациенты с ЛА на бета-лактамы, которую 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 (20,4%), ЛАЗТ – у 24 (25,3%). Таким образом, ЛАНТ на бета-лактамы можно было предположить у 103 пациентов (71 женщина, 32 мужчины), средний возраст дебюта реакции – $38,64 \pm 19,08$ лет; ЛАЗТ – у 95, из них 70 женщин, 25 мужчин, средний возраст дебюта реакции – $33,74 \pm 20,49$ лет.



Рис. 7 – Спектр ЛП-триггеров ЛГНТ, учитывая подтвержденный и неподтвержденный диагнозы, отрицательные кожные пробы при не проведенном ПДТ



Рис. 8 – Спектр ЛП-триггеров ЛАЗТ, учитывая подтвержденный и неподтвержденный диагнозы, отрицательные кожные пробы при не проведенном ПДТ

Клинические проявления ЛАНТ распределены следующим образом: анафилаксия у 66 пациентов (64,1%), из них анафилактический шок (АШ) – у 53, крапивница/АО – у 38 (36,9%), немедленная аллергическая реакция неуточненная – у 5 (4,9%), местная реакция – у 1 (1%), бронхоспазм – у 1 (1%). Таким образом, при ЛАНТ на бета-лактамы преобладали тяжелые проявления в виде анафилаксии (в 1,6 раз чаще, чем нетяжелые), что также показано в другом исследовании, проведенном одним из главных специалистов в мире в области ЛА на бета-лактамы антибиотики [Romano A. et al., 2018]. 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 пациентами с крапивницей/АО (Me – 33,5) ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). В среднем при ЛАНТ отмечалось 1,3 реакции на один и тот же ЛП-триггер или на группу перекрестно-реагирующих ЛП (максимальное количество реакций – 3). Повторные реакции ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики отмечены у 21 пациента (20,4%), то есть у пятой части пациентов можно было профилировать 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 отмечали, что повторная реакция была тяжелее предыдущей. 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 – все реакции на амоксициллин, у 1 – на цефиксим, цефотаксим, амоксициллин. То есть по данным анамнеза можно предположить ЛА на бета-лактамы кольцо у 7 пациентов. Однако после проведенного тестирования у 3 пациентов исключена ЛА на бета-лактамы кольцо, 4 – тестирование не проведено, то есть ЛА на бета-лактамы кольцо не подтверждена ни у одного пациента. Интересно то, что в 60,3% случаев ЛАНТ развивалась после первого применения цефалоспорины при проведении очередного курса лечения, в 27,0% – на 5-7 день курса лечения, в 12,7% – после первого в жизни введения ЛП. Вопрос развития реакции на первое в жизни введение ЛП достаточно спорный, потому что пациент мог забыть или не знать о применении данного ЛП ранее. Учитывая то, что в 60% случаев реакция ЛАНТ развивается после 1-го введения препарата при очередном курсе лечения, вероятнее всего, происходит сенсibilизация, которая клинически проявляется сразу после очередного

контакта с ЛП-аллергеном. Таким образом, первое введение цефалоспорины при проведении очередного курса лечения наиболее опасно для развития ЛАНТ. При пероральном применении амоксициллина ЛАНТ развивалась в среднем через 45,6 минут. При в/м введении бета-лактамовых антибиотиков – в среднем через 8 минут, при в/в введении – через 1-3 минуты. Развитие ЛАНТ при пероральном применении бета-лактамовых антибиотиков происходит медленнее, чем при парентеральном ($p=0,01$, U-тест).

ЛАЗТ на бета-лактамовые антибиотики можно было предположить у 95 пациентов (женщины – 70, мужчины – 25), средний возраст дебюта реакции – $33,74 \pm 20,49$ лет. ЛАЗТ на аминопенициллины – у 86 пациентов (90,5%), на цефалоспорины – у 9 (9,5%). Основным клиническим проявлением ЛАЗТ на бета-лактамовые антибиотики 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). Таким образом, при ЛАЗТ на бета-лактамовые антибиотики в подавляющем числе случаев отмечены нетяжелые проявления в виде МПЭ. Среднее количество реакций при подтвержденной ЛАЗТ на аминопенициллины 1,6 (максимальное количество реакций – 5). 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 перорального приема аминопенициллинов составляла 57,11 часов, второй реакции – 30,18 (статистически незначимо ($p>0,05$, U-тест)). Обращает на себя внимание, что повторные реакции при ЛАНТ на бета-лактамовые антибиотики (20,4%) 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 в виде анафилаксии, в связи с чем, у пациентов формируется фобический синдром перед дальнейшим применением ЛП, и они обращаются за консультацией к специалисту. Повторные реакции при ЛАНТ на бета-лактамовые антибиотики в Европе встречаются в 2 раза реже (10,1%) [Romano et al., 2018], чем по нашим данным (20,4%), что возможно связано с тем, что лечение антибиотиками в Европе доступно только по назначению врача и предоставлению рецепта.

По данным фармакологического анамнеза при ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики в 73,8% случаев реакция развивается на цефалоспорины, при ЛАЗТ – в 90,5% случаев на аминопенициллины. Выявлены статистически достоверные отличия в ЛП-триггерах в зависимости от типа реакции: риск развития ЛАНТ на цефалоспорины в 34,6 раз выше, чем ЛАЗТ; риск развития ЛАЗТ на аминопенициллины в 34,6 раз выше, чем ЛАНТ. Среди антибиотиков цефалоспоринового ряда цефтриаксон был основным ЛП-триггером как ЛАНТ (57,9%), так и ЛАЗТ (77,8%).

У 17 пациентов с подтвержденной ЛАНТ на бета-лактамы антибиотики выявлена ЛГ/ЛА 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.

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 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 тестирования показано, что аминопенициллины являются основным ЛП-триггером при ЛАЗТ (79,6%), а цефалоспорины – при ЛАНТ (90,5%). Информативность кожного тестирования для диагностики ЛА на бета-лактамы антибиотики 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 [Joerg L. et al., 2021]. 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 кольцо 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 кольцо по результатам кожных проб; у 4 – подтверждена ЛА только на цефазолин. То есть сенсibilизация на боковую цепь выявлена в 89,5% случаев, на дигидротиазинового кольцо – 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. 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 дигидротиазинового кольцо (10,5%), при ЛАЗТ на аминопенициллины – бета-лактамы кольцо (11,4%).

Вторая группа – это пациенты с ЛГ/ЛА на НПВП и парацетамол. ЛГНТ к НПВП по данным фармакологического анамнеза можно было предположить у 237 пациентов (178 женщин, 59 мужчин, средний возраст дебюта – $26,79 \pm 15,71$

лет). ЛГНТ к НПВП у женщин встречается в 3 раза чаще; в детской популяции у девочек и мальчиков в равном проценте случаев. По данным различных исследований основной причиной ЛГНТ к НПВП являются разные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота (АСК), ибупрофен [Quiralte J. et al., 1996; Caimmi S. et al., 2012; Nissen C. et al., 2015], по другим данным – метамизол [Demir S. et al., 2015; Pérez-Sánchez N. et al., 2020], что, вероятнее всего, связано с частотой применения того или иного ЛП в различных странах. По нашим данным, основным ЛП-триггером ЛГНТ был метамизол (59,5%), реже встречались реакции на производные пропионовой кислоты (44,3%), АСК (40,9%). Основными клиническими проявлениями ЛГНТ были крапивница/АО (69,2%). Реже отмечены респираторные проявления (17,7%) крапивница/АО + абдоминальный синдром/гипотония (анафилаксия) (11,8%), смешанные реакции (крапивница/АО + респираторные) (5,9%).

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

1-я группа: неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (НЛГ) к НПВП с клиническими проявлениями в виде (n=183, 77,2%):

- крапивницы/АО и крапивницы/АО 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 циклооксигеназы 1 типа) (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 циклооксигеназы 1 типа) (n=41 (22,4%));

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

2-я группа: 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-я группа: неаллергическая/аллергическая ЛГ к НПВП (НЛГ/ЛАНТ) (n=15 (6,3%)).

1-я группа самая многочисленная и включала неаллергическую лекарственную гиперчувствительность (НЛГ) (n=183), которая была подразделена в зависимости от клинических проявлений в виде крапивницы/АО и крапивницы/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) (НЛГКА) (n=127), респираторных проявлений (НЛГР) (n=41), сочетание крапивницы/АО и респираторных проявлений (n=15).

Самой большой подгруппой была НЛГКА (127 пациентов (женщин – 91, мужчин – 36, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП – $21,73 \pm 19,42$ лет). Показано, что у мальчиков риск развития НЛГКА к НПВП в 3 раза выше, чем у девочек (OR 3,136 (CI 95% 1,394-7,055)). Клинически НЛГКА проявлялась АО в 50,4% случаев, крапивницей – в 30,7%, крапивницей/АО – в 24,4%, крапивницей/АО в сочетании с абдоминальным синдромом/гипотонией (анафилаксия) – в 11,8%. Главными ЛП-триггерами были метамизол натрия (60,6%), АСК (52,8%), производные пропионовой кислоты (49,6%).

Группа НЛГКА также 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. 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 возраст дебюта реакции при НЛГКА+К был младше (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, у мужчин – риск развития НЛГКА-К в 4,8 раз выше (OR=4,828 (CI 95% 1,440-16,184)). 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.) (статистически недостоверно). 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%). 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)) (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов с НЛГКА к НПВП с наличием или отсутствием сопутствующей хронической 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 ₁ ; Q ₃])	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)
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)
Ацетилсалициловая 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)

Таблица 1 (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)		
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)

В подгруппе неаллергической лекарственной гиперчувствительности с респираторными проявлениями (НЛГР) был 41 пациент (32 женщины, 9 мужчин, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП – 37,42±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 с сопутствующей бронхиальной астмой или без нее, 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 [Szczeklik A. et al., 1976; Kowalski M., et al., 2019]. 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 циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) при ЛГ к НПВП варьируют в широких пределах 4-16,1% [Atanasković-Marković M. et al., 2008; Peroni D. et al., 2011; Bangerl T. et al., 2020; Angeletti F. et al., 2020]. 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 мелоксикаму (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%) [Çakmak M., 2022], при этом при крапивнице подтверждена 100% их переносимость [Çakmak M., 2022]. При проведении ПДТ отмечены реакции ЛГ 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 проводились.

Также была выделена подгруппа пациентов с ЛГНТ к НПВП в виде сочетания крапивницы/АО с ринитом/бронхоспазмом (n=15 (8,2%), из них 3 ребенка), что значительно меньше, чем в других исследованиях (25-29,6%) [Doña I. et al., 2011; Doña I. et al., 2018]. 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.

В группе ЛАНТ на НПВП было 39 пациентов (16,5%) (29 женщин, 10 мужчин, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП – $37,14 \pm 20,50$ лет). Клинически ЛАНТ проявлялась в виде анафилаксии в 14 случаях, крапивницы – в 11, АО – в 9, крапивницы/АО – в 8. 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 ЛП из других групп 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 к НПВП по данным фармакологического анамнеза можно было предположить у 36 пациентов (у 12 пациентов ЛАЗТ на НПВП исключена), из них у 17 пациентов (женщин – 11, мужчин – 6, средний возраст дебюта реакции – $27,75 \pm 13,37$ лет) 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). Повторные реакции развивались в 76,5% 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%. Сопутствующая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 29,4% случаев. У 2 пациентов помимо МПЭ на кетопрофен выявлена ЛАЗТ на другую группу ЛП (у 1 – МПЭ на аминогруппу бета-лактамы антибиотиков; у 1 – ФЛЭ на фенobarбитал); 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 ЛАЗТ только на кетопрофен. 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.

Третья группа – это пациенты с перенесенной ЛГ на ЛП, применяемые для общей анестезии (n=60 (9,2%), 43 женщины, 17 мужчин, средний возраст дебюта реакции – $38,20 \pm 18,03$ лет). Трудности диагностики ЛА в этой группе связано с

тем, что одномоментно применяется несколько групп ЛП [Trautmann A. et al., 2016], 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, применяемые в интраоперационном периоде. Все реакции в этой группе были немедленными. У всех пациентов была 1 реакция. Всем пациентам оперативное лечение не проведено из-за развития реакции. Клинические проявления ЛГНТ в интраоперационном периоде в большинстве случаев в виде: анафилаксии – у 37 (61,7%) пациентов (в том числе АШ – у 31), крапивницы и/или АО – у 10 (16,7%), бронхоспазма – у 5 (8,3%) (рис. 15). Клинические проявления реакции неизвестны у 8 пациентов. Таким образом, анафилаксия встречается в 2,5 раза чаще, чем нетяжелые проявления ЛГНТ. 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. Также у всех пациентов была исключена ЛА на бензодиазепины (n=5), тримеперидин (n=30). Таким образом, основной группой ЛП, применяемых для общей анестезии, вызывающей ЛА были миорелаксанты периферического действия. Кожное тестирование с миорелаксантом периферического действия, предполагаемым 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 Mas рецептор, связанный с G-белком-X2 (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2) (MRGPRX2) [Leynadier F. et al., 1991; Mertes P. et al., 2019]. У 2 пациентов (22,2%) ЛАНТ возникла при первом оперативном вмешательстве, то есть можно

говорить о скрытой сенсibilизации, что показано и в другом исследовании [Baldo B. et al., 1983]. У 8 пациентов (88,9%) реакция была в виде анафилактии.

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 [An J. et al., 2019; Srisuwatchari W. et al., 2022]. 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 53,0-62,0 года, что показано и в других исследованиях [Kim M. et al., 2014; Lerondeau B. et al., 2016]. Пациенты с ЛГ к 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 меньше (Me – 53,0 года), чем ЛАЗТ (Me – 63,5 года) ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона). В нескольких исследованиях показана возможность развития реакции на первое введение йРКС, но частота этих реакций варьирует в широких пределах от 3,3 до 52% [Brockow K. et al., 2009; Gomi T. et al., 2010; Kim M. et al., 2014; Lerondeau B. et al., 2016]. 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 (Me – 67,0 лет) по сравнению с пациентами с крапивницей/АО (Me – 48,5 лет) ($p < 0,05$, U-тест). Такая же закономерность была отмечена и для пациентов с ЛАНТ на бета-лактамы антибиотиков. 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 зависел 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%). 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.

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. При ЛАНТ на йРКС отрицательные кожные пробы получены в наибольшем проценте случаев с натрием амидотризоатом (84,2%) и йобитридом (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 йодиксанолом. Но, к сожалению, оценить перекрестные аллергенные свойства различных йРКС не представляется возможным из-за недостаточного количества пациентов. Необходимо дальнейшее изучение.

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. В нашем исследовании мы также доказали участие специфических IgE и сенсibilизированных Т-лимфоцитов в развитии ЛА. В результате проведенного кожного тестирования ЛАНТ подтверждена в 15,7% случаев, ЛАЗТ – в 18,4%.

Интервал времени между перенесенной реакцией и проведением кожного тестирования статистически достоверно меньше (в 2,4 раза) у пациентов с подтвержденной ЛАНТ по сравнению с ЛГНТ ($p < 0,01$, 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 флуконазол. ЛАНТ не отмечена ни в одном случае. ЛАЗТ на флуконазол можно было предположить у 27 пациентов. Основным клиническим проявлением ЛА на флуконазол является ФЛЭ (95,7%). В литературе описаны единичные клинические примеры ФЛЭ на флуконазол [Gupta R. et al., 2008; Bavbek S. et al., 2013; Mithari H. et al., 2019; Makris M. et al., 2021], но анализ группы пациентов с данной патологией проведен впервые. ФЛЭ на флуконазол подтверждена у 22 пациентов (женщин 19, мужчин 3; средний возраст – $30,39 \pm 10,23$ лет). В данной группе больных женщин в 6 раз больше, чем мужчин, что, вероятно, связано с тем, что женщины применяют флуконазол чаще. В 63,7% случаев дебют реакции отмечен в возрасте 19-30 лет. Как правило, ФЛЭ на флуконазол 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 с каждым эпизодом ФЛЭ становилась тяжелее (больше пятен, образование булл, поражение слизистых оболочек), но ни в одном случае не отмечено трансформации ФЛЭ в другие более тяжелые состояния, такие как ССД, ТЭН и пр. У всех пациентов с ФЛЭ на флуконазол не выявлено лекарственной аллергии на другие группы препаратов. У 3 пациентов сопутствующей патологией был первичный иммунодефицит (у 2 – общая переменная иммунная недостаточность, у 1 –

наследственный ангионевротический отек). Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам выявлена в 18,2% случаев. При ФЛЭ проводится местный провокационный аппликационный тесты, чувствительность которого 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 перекрестная реактивность с другими противогрибковыми препаратами группы триазолов отсутствует и запрещен прием только данного противогрибкового ЛП.

Анализируя все выделенные группы пациентов в зависимости от причинно-значимого ЛП, необходимо отметить, что 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%); сенсибилизация 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%) (табл. 2). Информативность кожного тестирования для диагностики ЛА в зависимости от типа реакции и причинно-значимого ЛП представлена в таблице 3.

Таким образом, в работе впервые проведен углубленный анализ спектра ЛГ в зависимости от предполагаемого ЛП-триггера и клинических проявлений в детской и взрослой популяции, выделены группы наиболее значимых ЛП и проведен анализ этих групп. Выявлены ЛП с наименьшим риском развития ЛГ в группе НПВП, йРКС, ЛП, применяемых для общей анестезии, и противогрибковых препаратов. Определены перекрестные аллергенные детерминанты в группе бета-лактамов антибиотиков. Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритмы диагностики ЛАНТ (рис. 9), ЛАЗТ (рис. 10), неаллергической ЛГНТ к НПВП (рис. 11).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика ЛАНТ/ЛГНТ 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 (%)	Сенсибилизация к ингаля- ционным аллергенам (%)	Ж/М (n)	Ме возраста 1-й реакции	Повторные реакции (%)	Сенсибилизация к ингаля- ционным 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

Сокращения: Ме – медиана, n – количество пациентов, 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 3 – 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%

Сокращения: n – количество пациентов, patch – патч-тест, в/к – внутрикожный, йРКС – йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа, ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема

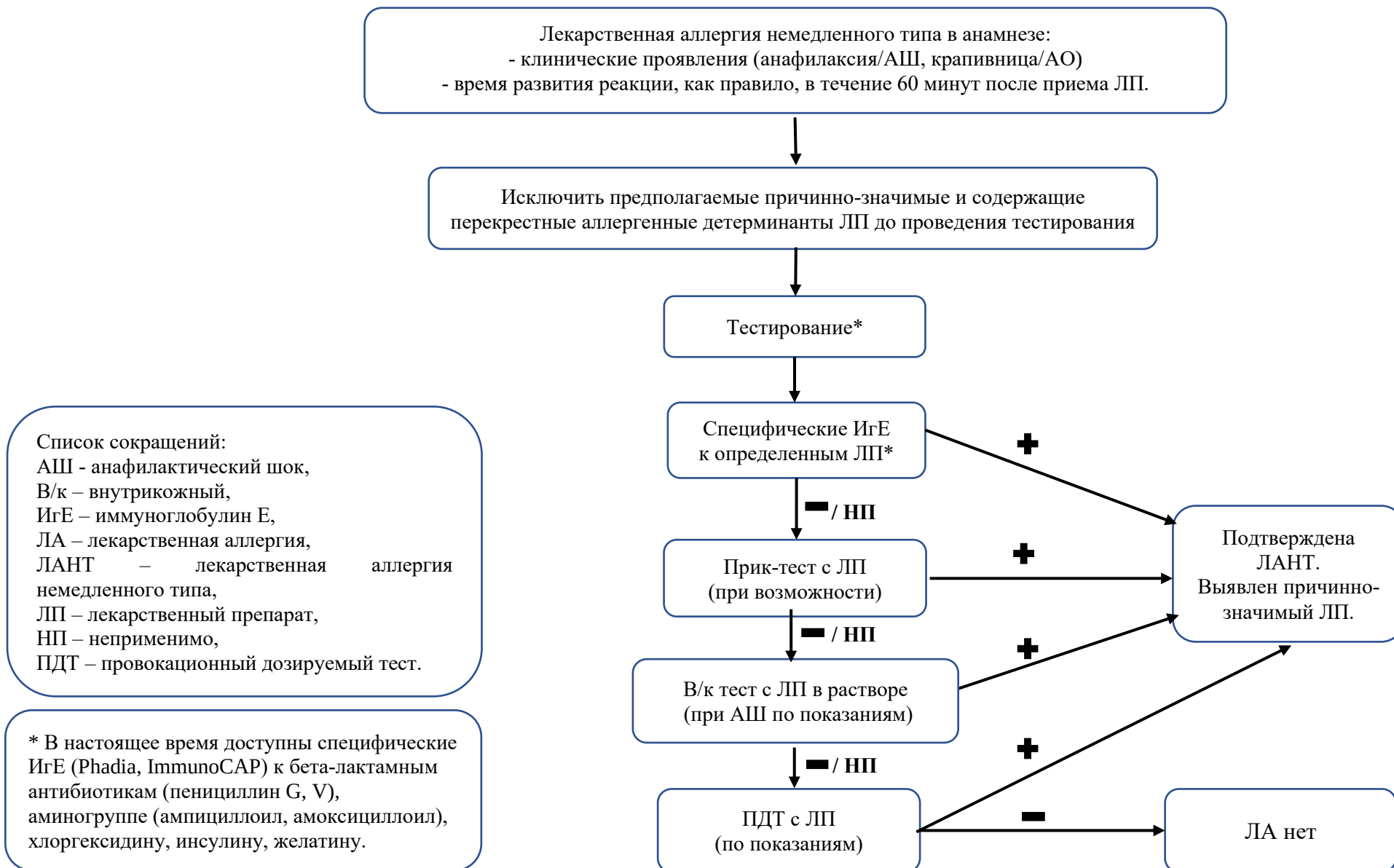


Рис. 9 – Алгоритм диагностики лекарственной аллергии немедленного типа

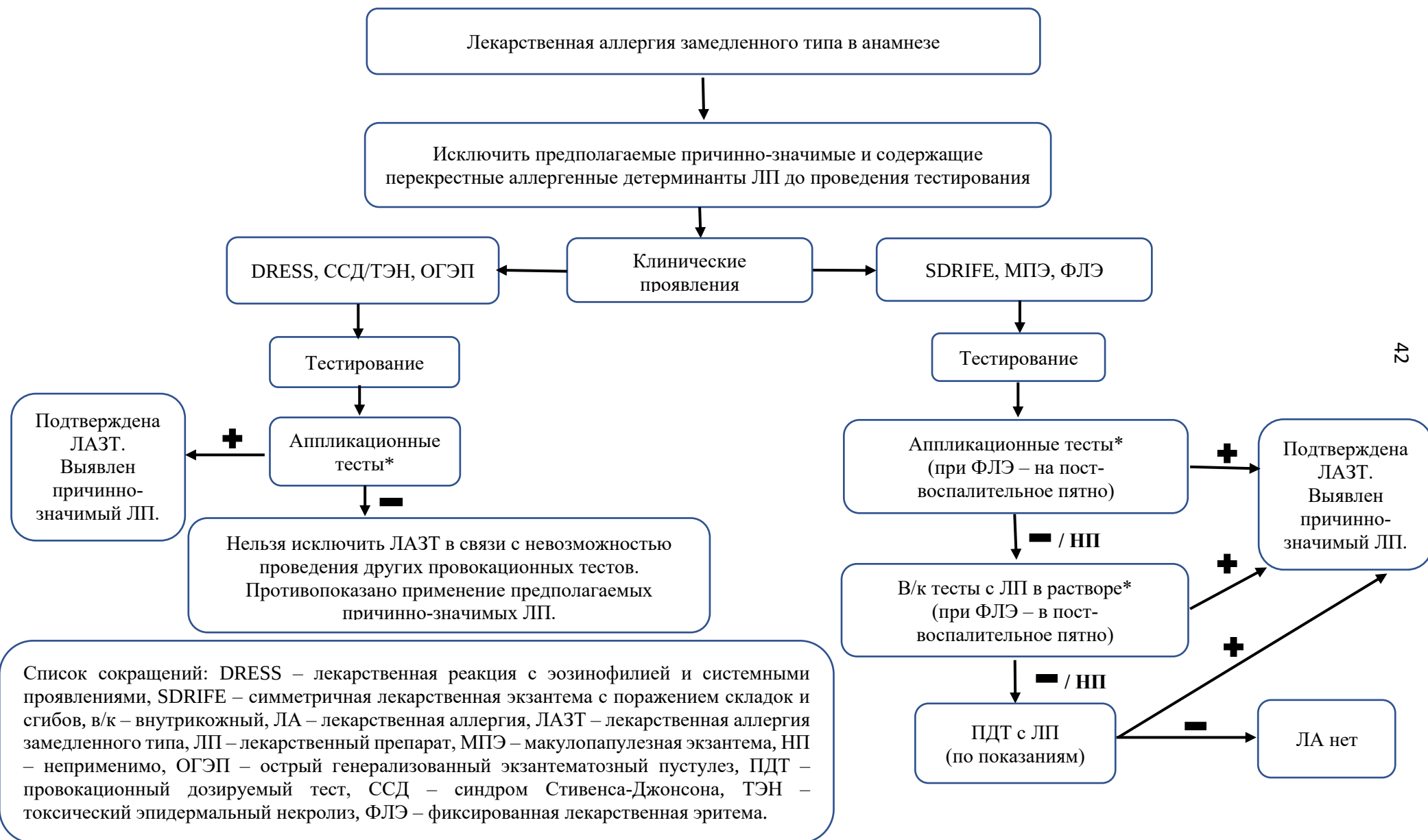


Рис. 10 – Алгоритм диагностики лекарственной аллергии замедленного типа

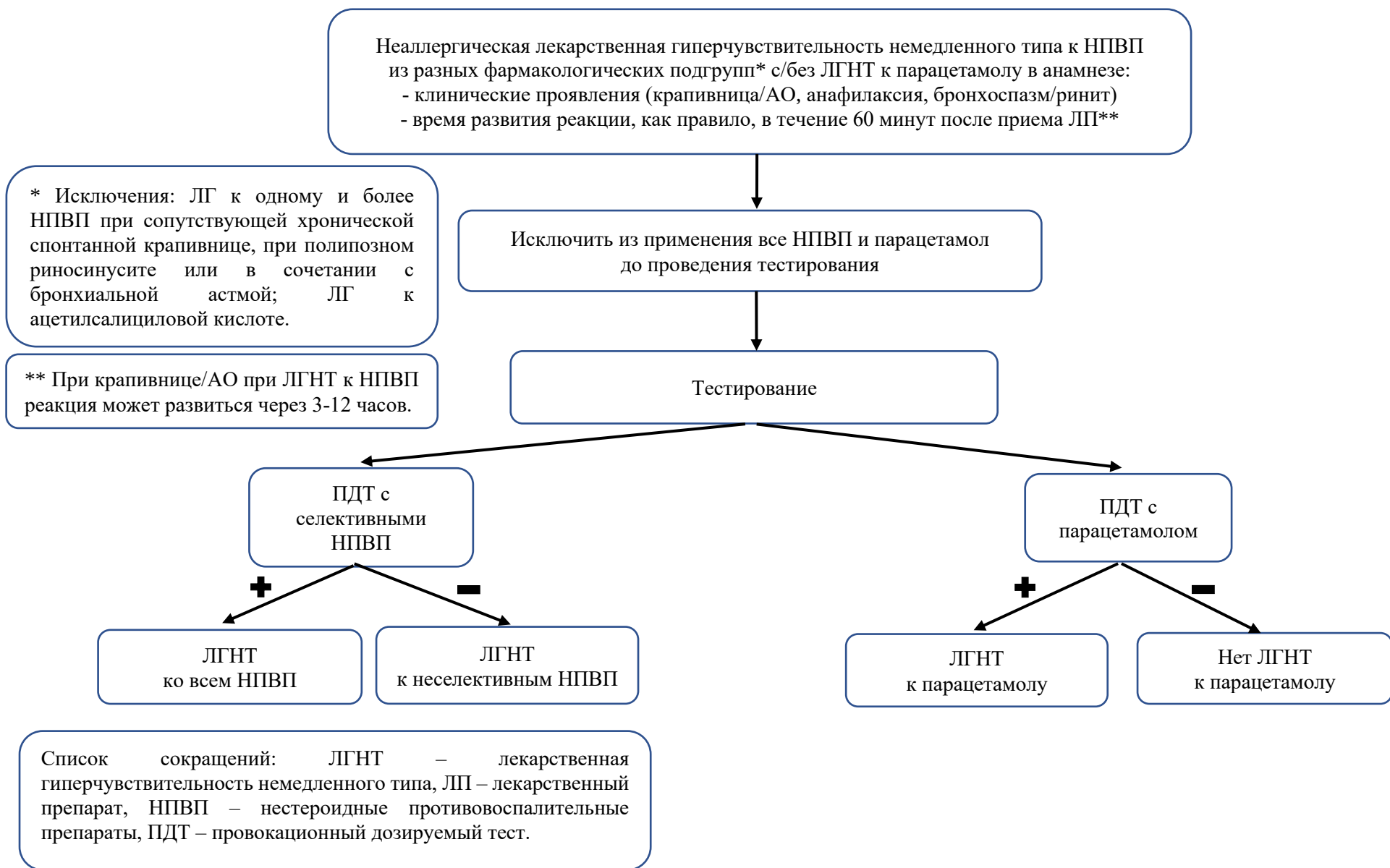


Рис. 11 – Алгоритм диагностики неаллергической лекарственной гиперчувствительности немедленного типа к НПВП

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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лебедева Н.В. Кожные тесты в диагностике гиперчувствительности на йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 179-182.
2. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лебедева Н.В. Особенности клинических проявлений и диагностики реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Российский аллергологический журнал. 2012. № 1, С. 149-152.
3. Лебедева Н.В., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В. Современный взгляд на проблему развития реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 1. С. 87-90.
4. Лебедева Н.В., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В. Диагностика замедленных реакций гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Клинические случаи. Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 3. С. 35-40.
5. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 1). Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 5. С. 27-40.
6. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 2). Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 6. С. 25-40.
7. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 3). Российский аллергологический журнал. 2014. Т. 11. № 1. С. 45-52.

8. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С., Латышева Т.В. Случай системного мастоцитоза в практике врача аллерголога-иммунолога. Российский аллергологический журнал. 2015. Т. 12. № 4. С. 35-38.
9. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С., Латышева Т.В. Маски лекарственной аллергии. Разбор клинического случая. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 1S. С. 182-183.
10. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Лекарственная фиксированная эритема в практике врача аллерголога-иммунолога. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 1. С. 36-40.
11. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Эпидемиология и патогенез лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 4-5. С. 18-30.
12. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 6. С. 7-20.
13. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Анафилактический шок. Федеральные клинические рекомендации. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 1. С. 41-46.
14. **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2018. Т. 8. № 8. С. 28-32.
15. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу, на бета-лактамы. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 4. С. 30-43.
16. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.**, Смирнов В.В., Латышева Т.В., Хайтов М.Р. Реакции гиперчувствительности на йодсодержащие контрастные средства. Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 3. С. 85-93.
17. Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., Ильина Н.И., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Хлудова Л.Г., Шифман Е.М. Анафилактический шок. Клинические рекомендации. Русский медицинский журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 56-72.
18. Шубина А.С., **Мясникова Т.Н.**, Фролов Е.А., Смирнов В.В., Латышева Е.А. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у

пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19. № 3. С. 410-420.

19. **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В. Фиксированная лекарственная эритема на флуконазол. Медицинский вестник юга России. 2023. Т. 14. № 4. С. 11-16.

20. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Шифман Е.М. Анафилактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2024. №2. С. 7-20.

21. **Мясникова Т.Н.**, Некрасова Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиотека, анафилаксии. Российский аллергологический журнал. 2024. Т 21. № 2. С. 315-326.

22. **Мясникова Т.Н.**, Смирнов В.В. Роль биотрансформации и химического строения лекарственных средств в диагностике лекарственной аллергии. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2024. №3. С. 20-24.

23. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Тяжелые ургентные поражения кожи. Консилиум медиком (приложение). 2012. № 3-4. С. 22-25.

24. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.** Гипердиагностика лекарственная аллергии – как избежать? Иммунология сегодня: традиции и инновации. 2016. С. 16.

25. Егоренков Е.А., Смирнов В.В., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С. Изучение метаболической активности у пациентов с лекарственной аллергией «коктейльным» методом фенотипирования. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3. С. 170-172.

26. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г. Интраоперационные реакции гиперчувствительности на лекарственные препараты. Астма и аллергия. 2019. Т. 89. № 2. С. 3-7.

27. Хлудова Л.Г., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С. Кожные проявления лекарственной аллергии. Астма и аллергия. 2019. Т. 89. №. 2. С. 12-15.

28. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Хлудова Л.Г., Шифман Е.М. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических иммунологов и Общероссийской Общественной Организации «Федерация Анестезиологов и Реаниматологов. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2020. № 3. С. 15-26.
29. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. «Фармарус Принт Медиа», Москва. 2012. С. 1-74.
30. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Эффективная терапия и ошибки в лечении лекарственной аллергии. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. «Е-нот», Москва. 2013. С. 301-311.
31. Латышева Е.А., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Лекарственная аллергия. Клиническая иммунология и аллергология: Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. «Фармарус Принт Медиа», Москва. 2015. С. 53-76.
32. Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Курбачева О.М., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Лусс Л.В., **Мясникова Т.Н.**, Назарова Е.В., Ненашева Н.М., Павлова К.С., Пампура А.Н., Польшер С.А., Сетдикова Н.Х., Феденко Е.С., Шартанова Н.В., Швец С.М., Шульженко А.Е. Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. «Гэотар-Медиа», Москва. 2019. С. 1-338.
33. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Анафилактический шок. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта. 2-е издание. Руководство для практикующих врачей. Под редакцией А.И. Мартынова, В.Н. Лариной. «Литтера», Москва. 2021. С. 1048-1054.
34. Патент 2024664034, RUS Программа для сбора фармакологического анамнеза у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью. — №2024662424, заявл. 31.05.2024, опубл. 17.06.2024.