

Федеральное медико-биологическое агентство

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России)**

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

**ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ
ПО ЗАМЕДЛЕННОМУ ТИПУ**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР 12. № 6 - 2024

Москва,
2024

Предисловие

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

Директор – член-корр. РАН, д-р. мед. наук, профессор Хаитов М.Р.

2. Исполнители:

заместитель директора по клинической работе,
главный врач, д-р. мед. наук, профессор

Ильина Н.И.

заведующий отделением интенсивной терапии,
д-р. мед. наук, профессор

Латышева Т.В.

д-р. мед. наук, профессор

Лусс Л.В.

старший научный сотрудник отделения
иммунопатологии, канд. мед. наук

Мясникова Т.Н.

врач аллерголог-иммунолог отделения
иммунопатологии, канд. мед. наук

Романова Т.С.

3. В настоящем документе реализованы требования:

- Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- 21-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» (прин. 06.1964 18-й Генеральной ассамблеей ВМА, с попр. 2020);

- Приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016);

4. Введение в действие – с момента утверждения.

5. Введено впервые.

Содержание

Предисловие.....	2
Введение.....	4
1.Область применения.....	6
2. Нормативные ссылки.....	7
3.Термины и определения, сокращения	8
4. Общая информация.....	9
4.1. Патогенез ЛАЗТ.....	9
4.2. Диагностика ЛАЗТ.....	12
4.3. Фармакологический анамнез.....	12
4.4. Тесты с лекарственными препаратами.....	17
4.4.1. Тесты <i>in vitro</i>	17
4.4.2. Тесты <i>in vivo</i>	18
5.Оформление документов для подтверждения ЛАЗТ.....	26
Заключение.....	27
Библиография.....	28
Приложение А. Информированное согласие.....	30
Приложение Б Алгоритм этапности тестирования <i>in vivo</i> при ЛАЗТ.....	32

Введение

Создание большого числа новых лекарственных препаратов (ЛП), более частое, а иногда бесконтрольное их применение увеличивает количество осложнений от лекарственной терапии. Отмечено, что более чем у 7% населения нашей планеты развиваются нежелательные реакции на препараты (НРП) [1]. При этом лекарственная гиперчувствительность (ЛГ) составляет 1/6 от всех НРП и является важной проблемой здравоохранения во всем мире [1].

Лекарственная аллергия замедленного типа (ЛАЗТ) — это наиболее гетерогенная группа аллергических реакций, как по патогенезу, так и по клинической картине. В отличие от немедленных реакций в случаях с лекарственной гиперчувствительностью замедленного типа (ЛГЗТ) не всегда легко установить связь между приемом ЛП и появлением симптомов, особенно, если интервал между этими двумя событиями составил более 24 часов. Нередко ни пациенты, ни врачи не связывают течение кожного процесса с ЛАЗТ, особенно при фиксированной лекарственной эритеме (ФЛЭ). Часто приходится проводить дифференциальный диагноз ЛАЗТ с аутоиммунными, инфекционными заболеваниями. Проявления ЛА, в том числе и ЛАЗТ (синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром ЛГ с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), могут быть жизнеугрожающими, приводить к летальным исходам. Реакции ЛАЗТ удлиняют сроки госпитализации, значительно повышают стоимость лечения, приводят к изменению предписанного алгоритма лечения, что может снижать его эффективность и делать более дорогостоящим. Поэтому правильно поставленный диагноз и установленный причинно-значимый ЛП позволяют профилактировать развитие повторных, как правило, более тяжелых аллергических реакций и избежать необоснованных пожизненных запретов на применение тех или иных лекарственных средств. Следовательно, специалистам необходимы доступные и высокоинформативные методы диагностики ЛАЗТ.

Разнообразие механизмов развития ЛАЗТ, индивидуальные особенности иммунного ответа на ЛП, влияние различных ко-факторов (сопутствующая патология, вирусная инфекция, инсоляция и т.п.), сложность формирования однородной группы пациентов, ввиду их небольшого количества, создает трудности при разработке диагностических тестов и оценки их информативности. До настоящего времени в мире нет ни одного теста *in vitro* и *in vivo* для диагностики ЛАЗТ со 100% чувствительностью. Данные по информативности имеющихся тестов противоречивы.

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

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «ГНЦ Институт

иммунологии» ФМБА России

член-корр. РАН, д.м.н, профессор

М.Р. Хаитов

декабря 2024 г.



ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПО ЗАМЕДЛЕННОМУ ТИПУ

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12№6-2024

1. Область применения

Методические рекомендации распространяются на проблемы по этиологии, патогенезу, диагностике, тактике ведения и лечения пациентов с лекарственной аллергией замедленного типа.

В документе устанавливаются современные подходы к ведению пациентов с лекарственной аллергией замедленного типа на лекарственные препараты. Особое внимание уделено современным механизмам формирования аллергических реакций замедленного типа на медикаменты, указаны показания, противопоказания и методики проведения тестов *in vitro* и *in vivo*, разработаны алгоритмы действия врача в процессе постановки диагноза лекарственная аллергия замедленного типа.

Методические рекомендации предназначены для практикующих врачей всех специальностей, в том числе и для врачей аллергологов-иммунологов, студентов и преподавателей медицинских ВУЗов, ординаторов и аспирантов.

2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»;

- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»;

- Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);

- Государственный реестр лекарственных средств

<https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual> ;

- ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт РФ "Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст);

- ГОСТ Р 56606-2015. Национальный стандарт РФ "Контроль технического состояния и функционирования медицинских изделий. Основные положения" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5.10.2015 № 1451-ст);

- ГОСТ Р 57501-2017. Национальный стандарт РФ "Техническое обслуживание медицинских изделий. Требования для государственных закупок" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 08.06.2017 № 513-ст);

- Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии. – Москва, 2022. – 33 с. / Н. И. Ильина, Т. В. Латышева, Т. Н. Мясникова [и др.].

- 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.

- Рекомендации Р ФМБА России 1-2023 «Порядок разработки, изложения, представления на согласование и утверждение нормативных и методических документов, разрабатываемых научными организациями по заказу ФМБА России, в Комиссию Федерального медико-биологического агентства по рассмотрению нормативных и методических документов, разработанных при выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, осуществлении научно-технической и инновационной деятельности»;

- Лицензия № ФС-99-01-009011 от 06.03.2015 на осуществление медицинской деятельности (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»);

- Положение о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, созданном в 1996 г., последняя редакция Положения о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, утверждена протоколом № 12 от 18.08.2022.

3. Термины и определения, сокращения

в/к	– внутрикожные
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИЛ	– интерлейкин
ИФН- γ	– интерферон-гамма
КАД	– контактный аллергический дерматит
ЛА	– лекарственная аллергия
ЛАЗТ	– лекарственная аллергия замедленного типа
ЛГ	– лекарственная гиперчувствительность
ЛГЗТ	– лекарственная гиперчувствительность замедленного типа
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство

МПЭ	– макуло-папулезная экзантема
НРП	– нежелательная реакция на препараты
ОГЭП	– острый генерализованный экзантематозный пустулез
ПДТ	– провокационный дозируемый тест
ССД	– синдром Стивенса-Джонсона
ТТЛ	– тест трансформации лимфоцитов
ТЭН	– токсический эпидермальный некролиз
ФЛЭ	– фиксированная лекарственная эритема
ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
ЦТЛ	– цитотоксические Т-лимфоциты
DRESS	– синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами
HLA	– главный комплекс гистосовместимости человека (от Human leukocyte antigen)
Ig	– иммуноглобулин
Th1	– Т-хелперы 1 типа
Th2	– Т-хелперы 2 типа

4. Общая информация

4.1. ПАТОГЕНЕЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

4.1.1. ТИПЫ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В развитии ЛА всегда участвуют иммунные механизмы, которые могут быть различными. Но чаще всего в основе лежат I и IV типы гиперчувствительности.

Существуют 4 типа реакций гиперчувствительности:

I тип – IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа;

II тип – антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность;

III тип – гиперчувствительность, обусловленная формированием иммунных комплексов и активацией системы комплемента;

IV тип – клеточно-опосредованные реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в развитии которых обязательно участие Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к ЛС, при этом большинство из реакций ЛГЗТ протекают с вовлечением в патологический процесс кожи [2].

4.1.2. ПОДТИПЫ Т-КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫХ РЕАКЦИЙ

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 [3].

При IVa подтипе реакции регуляторными клетками выступают Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые секретируют интерферон-гамма (ИФН- γ), в результате чего происходит активация макрофагов, которые синтезируют провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли α (ФНО α). Также Th1 управляют продукцией изотипов антител (IgG1, IgG3), фиксирующих комплемент, являются костимулятором для провоспалительного ответа и CD8⁺ Т-клеточного ответа. Клинически это проявляется при туберкулиновых пробах за счет активации макрофагов. В связи с тем, что Th1 активируют CD8⁺ Т-клетки, возникает комбинация IVa (с высоким уровнем ИФН- γ) и IVc подтипов при контактных аллергических дерматитах (КАД) [4].

При IVb подтипе реакции регуляторными клетками выступают Т-хелперы 2-го типа (Th2), которые секретируют цитокины интерлейкин (ИЛ) (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), поддерживающие продукцию В-клетками IgE и IgG4, активацию тучных клеток и эозинофилов. Высокая продукция ИЛ-5 отвечает за эозинофильное воспаление [4]. Клинически этот подтип реакций проявляется макулопапулезной экзантемой (МПЭ) с эозинофилией, DRESS, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом. Также к этому подтипу относятся реакции на нематоды [5].

При IVc подтипе реакции регуляторными клетками выступают цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), 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 ГЗТ, вовлекая активированные моноциты, эозинофилы или нейтрофилы. Клинически этот подтип реакции проявляется КАД, МПЭ, многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ), ФЛЭ, ССД/ТЭН, гепатитом. Этот механизм является основным при таких тяжелых реакциях, как ССД/ТЭН, когда активированные CD8+ Т-клетки вызывают массивный апоптоз кератиноцитов [4].

При IVd подтипе реакции регуляторными клетками выступают Т-лимфоциты, которые активированы антигеном напрямую или после контакта с антиген-презентирующей клеткой. Активированные Т-клетки начинают синтезировать ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), происходит активация и увеличение количества нейтрофилов, апоптоз которых предупреждается действием ГМ-КСФ, вследствие этого развивается асептическое нейтрофильное воспаление. Клинически этот подтип реакции проявляется ОГЭП [6] (таблица 1).

Таблица 1 – Подтипы реакций замедленного типа

	IVa	IVb	IVc	IVd
Цитокины	ИФН- γ , ФНО- α (Th1 клетки)	ИЛ-5, ИЛ-4/ИЛ-13 (Th2 клетки)	Гранулизин Перфорин/ Гранзим В (ЦТЛ)	ИЛ-8, ГМ-КСФ (Т-клетки)
Эффекторные клетки	Макрофаги	Эозинофилы	Т-клетки	Нейтрофилы
Примеры реакции гиперчувствительности	Туберкулиновая проба Контактный аллергический дерматит (совместно с IVc)	Бронхиальная астма Аллергический ринит Макуло-папулезная экзантема с эозинофилией	КАД Макуло-папулезная и буллезная экзантемы Гепатит	Острый генерализованный экзантематозный пустулез Болезнь Бехчета

В августе 2023 г. Европейской Ассоциацией Аллергологов и Клинических иммунологов предложена новая классификация реакций гиперчувствительности. I, II, III типы реакций на ЛП 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).

4.2. ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

В отличие от немедленных реакций в случаях с ЛГЗТ не всегда легко установить связь между приемом ЛП и появлением симптомов, особенно если интервал между этими двумя событиями составил более 24 часов. Часто приходится проводить дифференциальный диагноз ЛГЗТ с аутоиммунными, с вирус-индуцированными заболеваниями, особенно у детей. Поэтому важно детальное описание реакции в острый период с анализом и указанием ЛП, принимаемых на момент развития реакции, способствующих развитию и утяжелению патологического процесса. Следует отметить, что фотографии высыпаний, материалы биопсии кожи также помогают правильно установить диагноз, но, к сожалению, не дают информации о причинно-значимом ЛП. Учитывая вышесказанное, диагностика реакций ЛАЗТ включает в себя в первую очередь внимательный сбор фармакологического анамнеза, анамнеза заболевания, лабораторную диагностику и провокационные тесты *in vivo*. Проводить тестирование следует только в том случае, когда по данным анамнеза и клинической картине заболевания можно предположить ЛА. Интерпретировать полученные данные следует в сопоставлении с фармакологическим анамнезом.

Диагностика ЛА базируется на следующих этапах: первый этап – сбор фармакологического анамнеза; второй этап – проведение тестирования с ЛП (*in vitro* и/или *in vivo*) [7].

4.3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Особое внимание уделяется сбору фармакологического анамнеза, который в ряде случаев позволяет предположить причинно-значимый препарат или группы ЛП, механизм перенесенной реакции [8, 9, 10].

Если сбор анамнеза возможен, то он проводится непосредственно при поступлении пациента в специализированный стационар. Информация, которую можно получить при опросе пациента, является основополагающей для разработки дальнейшей тактики ведения пациента. При этом все данные необходимо заносить в историю болезни с четким указанием действующих веществ и торговых названий ЛП, которые пациент применял на момент начала развития реакции и продолжает принимать на момент осмотра. Во время реакции или сразу после нее возможность получить подробную информацию о принимаемых ЛП значительно выше, чем по прошествии месяцев и лет после реакции.

Основными анамнестическими критериями ЛГ являются:

- четкая связь развития реакции с приемом ЛС. При немедленных реакциях предполагаемый причинно-значимый препарат или препараты более очевидны.
- положительная динамика после отмены предполагаемого причинно-значимого ЛП. Но в некоторых случаях при ЛАЗТ (например, ФЛЭ, нетяжелая МПЭ и т.д.), клиническая картина может оставаться без резкого прогрессирования, и после отмены ЛП медленно разрешаться.

Следует также отметить, что помимо клинических проявлений необходимо учитывать и время развития реакции после приема ЛС.

Если развилась ЛАЗТ, то при сборе фармакологического анамнеза необходимо учесть принимаемые ЛП даже в течение последних 2–8 недель в зависимости от клинических проявлений (например, при DRESS) (таблица 2) [11]. Но, следует учитывать, что, например, при ФЛЭ на повторный прием причинно-значимого ЛП реакция может развиваться достаточно быстро через 30–60 минут.

Таблица 2 – Интервал времени между началом приема ЛП и развитием кожных симптомов

Реакция гиперчувствительности	Интервал времени от начала приема ЛП до реакции	Наиболее частые триггеры	Доля случаев, вызванных приемом ЛП
Крапивница/ангиоотек ^{а)} , анафилаксия	Как правило, в течение 1 часа ^{а)}	Цефалоспорины НПВП Пенициллины	Часто спонтанная или неиндуцированная ЛП
ССД/ТЭН	Через 4-28	Аллопуринол	В основном

	дней после начала приема ЛП ^{b)}	Некоторые противоэпилептические препараты (карбамазепин, ламотриджин) Антибактериальные сульфаниламиды Невирапин Оксикамы-НПВП	индуцированы ЛП
ОГЭП	Через 1-2 дня после начала приема ЛП ^{c)}	Бета-лактамы антибиотики Макролиды Дилтиазем Тербинафин (Гидрокси-) Хлорокин	В подавляющем большинстве случаев индуцирован ЛП
Васкулит	Через 7-21 день после начала приема ЛП	Бета-лактамы антибиотики НПВП Антибактериальные сульфаниламиды	Редко индуцирован ЛП
DRESS	Через 2-8 недель после начала приема ЛП	Некоторые противоэпилептические препараты Аллопуринол Дапсон Антибактериальные сульфаниламиды	В подавляющем большинстве случаев индуцирована ЛП
SDRIFE ^{d)}	Вплоть до 7 дней от начала приема ЛП	Бета-лактамы антибиотики	В подавляющем большинстве случаев индуцирован ЛП
МПЭ	Через 4-14 дней после начала приема ЛП ^{e)}	Антибиотики (часто аминопенициллины) Противоэпилептические препараты Аллопуринол НПВП	Часто инфекционные экзантемы, заболевания, сопровождающиеся экзантемами
ФЛЭ	Через 30 минут до 8 часов после повторного приема	Флуконазол Барбитураты НПВП (чаще коксибы) Метамизол натрия Антибактериальные сульфаниламиды Тетрациклины Карбамазепин	В подавляющем большинстве случаев индуцирована ЛП
Системные фотоаллергические реакции	Через дни-годы	НПВП Прометазин Хлорпромазин	В основном индуцированы ЛП

DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями; МПЭ – макулопапулезная экзантема; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез; SDRIFE – симметричная лекарственная экзантема с поражением складок и сгибов; ССД – синдром Стивенса-Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ФЛЭ – фиксированная лекарственная эритема.

^{a)} Ингибитор АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) специфически индуцирует развитие ангиоотека без крапивницы, который может возникать даже через месяцы или годы лечения;

^{b)} Иногда дольше в случае с аллопуринолом;

^{c)} В основном через 1-2 дня в случае антибиотиков, чаще через 7-12 дней в случае с другими ЛП;

^{d)} Системный контактный аллергический дерматит;

^{e)} Интервал времени развития повторной реакции обычно короче по сравнению с первичной

реакцией. Обычно макулопапулезные высыпания развиваются через 1-4 дня, типичный временной интервал для ОГЭП, ССД, ТЭН, DRESS не исследовался. Адаптировано из [14].

Перечень предполагаемых причинно-значимых ЛП или фармакологических групп должен быть отражен на титульном листе истории болезни пациента. Все сведения, предоставленные самим пациентом или полученные при анализе медицинской документации, должны быть полными и исчерпывающими. Помимо названия предполагаемых причинно-значимых ЛП необходимо указать причину, длительность, дозировки и способ применения ЛП.

При наличии правильно оформленной медицинской документации обследование больных с ЛГ для выявления причинно-значимых ЛП существенно облегчается.

В медицинской документации должны быть подробно описаны клинические проявления реакции ЛГ:

- детальное описание высыпаний и их локализация;
- вовлечение других органов и систем;
- симптомы интоксикации;
- показатели лабораторных обследований;
- результаты биопсии кожи (при возможности).

Кроме этого, необходимо указать комплекс лечебных мероприятий, проводившихся для купирования ЛГ.

Для сбора максимально информативного фармакологического анамнеза (применявшихся ранее ЛП, описания реакций и методов купирования их), оптимальным является изучение медицинской документации (истории болезни пациента, выписки и т.д.), которые представляет пациент. Отсутствие медицинской документации, в которой подтверждается и подробно описывается перенесенная реакция, значительно усложняет диагностику ЛГ в дальнейшем. Ориентируясь только на опрос больного надо учитывать, что пациент не всегда помнит и знает ЛП, которые он ранее принимал на момент развития реакции (особенно, если реакция возникла в период лечения в стационаре), как правило, не может подробно

описать перенесенную реакцию и указать препараты, применяемые для купирования реакции. Более того, часто фиксируются противоречивые данные рассказа пациента и предоставленной медицинской документации.

В настоящее время, когда многим доступны камеры в мобильных телефонах, пациенты достаточно часто предоставляют фотографии высыпаний на коже, отеков, что существенно облегчает интерпретацию клинических проявлений перенесенной реакции ЛП.

Необходимо принимать во внимание, что сенсibilизация может произойти не только в случае применения ЛП, но и при использовании косметических средств, химических и биохимических растворов (например, средство для ухода за контактными линзами и др.), введении ЛП, содержащих консерванты и стабилизаторы (вакцины и другие биопрепараты). Кроме того, пути сенсibilизации могут быть различными.

При сборе фармакологического анамнеза следует обратить внимание на следующие моменты:

- на какой ЛП развилась реакция (или какие ЛП принимались на момент развития реакции или до нее);
- на какой день приема ЛП;
- в какой дозе применялся ЛП;
- путь введения ЛП;
- клинические проявления реакции (фото перенесенной реакции);
- чем купировалась реакция;
- по поводу чего применялся ЛП;
- были ли ранее реакции на ЛП;
- принимал ли после реакции ЛП из этой группы;
- какие ЛП принимает и переносит хорошо до момента консультации и особенно обратить внимание на группы препаратов, которые больной использовал после реакции.

После сбора фармакологического анамнеза врач аллерголог-иммунолог должен понять необходимо ли проведение тестирования с ЛП или только на основании данных фармакологического анамнеза можно дать заключение пациенту.

4.4. ТЕСТЫ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Для диагностики ЛАЗТ возможно применение тестов *in vitro* и *in vivo*. Но ни один из этих тестов не может предсказать возможность развития ЛАЗТ на данный препарат (кроме HLA-типирования для некоторых антиретровирусных и противосудорожных ЛП). Поэтому проведение тестирования с ЛП при отсутствии в анамнезе реакции ЛГ на данный ЛП или группу ЛП, обладающих перекрестными аллергенными свойствами, не показано.

4.4.1. ТЕСТЫ *IN VITRO*

Перед тем, как назначить тест *in vitro*, врач аллерголог-иммунолог должен ответить на несколько вопросов: поможет ли данный тест в диагностике ЛА у данного пациента? какую информацию врач хочет получить? как в дальнейшем можно будет интерпретировать полученные данные?

Безусловно основным достоинством тестов *in vitro* является их безопасность. Но, к сожалению, ни один из этих тестов не может быть признан абсолютно информативным для диагностики ЛА. В лучшем случае, такие тесты обеспечивают дополнительное подтверждение клинического диагноза.

Основные проблемы диагностики ЛА обусловлены следующим:

- один и тот же препарат может вызывать аллергическую реакцию, протекающую с разнообразными клиническими проявлениями и имеющую в своей основе различные иммунные механизмы;
- отсутствие тест систем для большинства ЛП;
- возможность развития ЛА не только на сам ЛП, но и на его метаболиты.

Отрицательный результат теста *in vitro* *не исключает* возможности развития аллергической реакции на данный ЛП или на его метаболиты. Тесты *in vitro* применяются, как вспомогательные тесты.

Для диагностики ЛАЗТ применяют следующие тесты: тест трансформации лимфоцитов, метод иммуноферментных пятен (ELISpot), метод определения уровня цитокинов (ИФН- γ , 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) [12, 13, 14].

Данный вид тестирования используется в ряде стран и недоступен в России.

4.4.2. ТЕСТЫ *IN VIVO*

Тесты *in vivo* относятся к провокационным тестам и проводятся непосредственно на больном. Тесты проводятся только в период ремиссии при отсутствии любых проявлений аллергической реакции. Пациенту необходимо объяснить необходимость проведения данного обследования, предупредить о возможности развития реакций, в том числе и тяжелых. Все пациенты обязательно подписывают информированное согласие (Приложение А) на проведение тестов с ЛП *in vivo*. Следует отметить, что на фоне приема препаратов могут отмечаться психогенные, нейрогенные реакции. Целесообразно больного предупреждать о том, что он не будет знать, с каким препаратом проводится исследование, и в план обследования обязательно должно быть включено тестирование с плацебо. Не рекомендуется проведение тестов на фоне терапии антигистаминными или глюкокортикостероидными препаратами в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов. Кроме этого, реакция не будет распознана на ранних стадиях, что может привести к более тяжелому ее течению.

К провокационным тестам *in vivo* относятся кожные тесты, провокационный дозируемый тест (ПДТ).

4.4.2.1. Кожные тесты

Кожные тесты проводятся для диагностики ЛА, когда предполагается участие иммунных механизмов. Учитывая отсутствие стандартизованных лекарственных аллергенов, проведение кожных тестов возможно только после отработки концентраций ЛП на волонтерах, одобрения этического комитета и подписания информированного согласия пациентом (Приложение А). Концентрации ЛП для кожного тестирования, указанные ниже, отработаны нашими специалистами с учетом международных исследований.

К кожным тестам относятся прик-, аппликационный и в/к тесты. Прик- и в/к тесты проводятся только с ЛП в виде стерильного раствора.

Выбор вида кожного теста зависит от предполагаемого механизма аллергической реакции.

Если по данным фармакологического анамнеза мы предполагаем ЛАЗТ, то проводится последовательно аппликационный и в/к тесты, то есть проведение в/к теста возможно только при отрицательном результате аппликационного теста. Оценка результата через 24–72 часа. Обязателен отрицательный контроль (при в/к пробах 0,9% раствор хлорида натрия, при аппликационных пробах – физиологический раствор или вазелин или вазелиновое масло, в зависимости от того, в чем был разведен ЛП). Необходимо проводить тестирование с ЛП в концентрации, не обладающей раздражающим действием (таблица 3). Поэтому, если разрабатывается тест для нового ЛС, необходима отработка концентраций на добровольцах.

Таблица 3 – Концентрации лекарственных препаратов для кожного тестирования, не обладающие раздражающим действием [15]

Препарат	В/к	Пэтч
Бензилпенициллин*	10000 ЕД/мл	100000 ЕД / 2,5 г вазелина
Амоксициллин	20 мг/мл	20%
Ампициллин*	20 мг/мл	20%
Цефалоспорины	2 мг/мл	20%

Макролиды	0,01 мг/мл	10%
Фторхинолоны	0,02 мг/мл	10%
Сульфаниламиды	Бисептол 0,0096 мг/мл	20%
Тетрациклины	-	10%
Аминогликозиды	0,4 мг/мл	Готовый раствор
Триазолы и имидазолы	Метронидазол 0,05 мг/мл	10%
Амфениколы	-	5%
НПВП	Разведение 1:10	10%
Оксикамы	Разведение 1:10	5%
Пиразолонь	Разведение 1:100	10%
Местные анестетики	Разведение 1:10	Готовый раствор
Иммуномодуляторы (уминофеновир, инозин, римантадин)	-	10%
Противосудорожные препараты	-	2,5%
Димеркаптопропансульфонат натрия + Кальция пантотенат (Зорекс)	-	10%
Омепразол	-	10%
* в настоящее время не производится		

Аппликационные (patch) тесты относятся к абсолютно безопасным тестам. Применяются только для диагностики ЛАЗТ. Оптимальные сроки проведения кожного тестирования при ЛАЗТ не ранее, чем через 4 недели после перенесенной реакции. Информативность кожного тестирования при ЛАЗТ может сохраняться более 10 лет [15]. Аппликационные тесты не проводят при васкулите, поражении печени и других отдельных органов, обусловленных применением ЛП.

Методика проведения аппликационного (патч) теста.

При постановке теста на чистую кожу спины накладывают марлевую салфетку размером 1,0×1,0 см, смоченной 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 часа проба считается отрицательной. Шкала оценки представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Критерии оценки аппликационных тестов

Символ	Клиническая картина	Оценка реакции
-	нет изменений	отрицательная реакция
?+	только легкая эритема	сомнительная реакция
+	эритема, инфильтрация, возможно папулы	слабоположительная реакция
++	эритема, инфильтрация, папулы, везикулы	резко выраженная положительная реакция
+++	Интенсивная эритема, инфильтрация, сливные везикулы	очень резко выраженная положительная реакция
PP	Различные клинические проявления: пузырь, некроз и т.п.	раздражающая реакция

Недостатки аппликационных тестов для диагностики ЛАЗТ:

- информативен для ограниченного числа ЛП;
- раздражающее действие (крайне редко);
- нет зарегистрированных диагностикумов;
- невозможность проведения в острую фазу.

В/к тест

Кожу сгибательной 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. Положительного контроля при ЛАЗТ нет. Результат

постановки в/к проб оценивают через 24–72 часа. Шкала оценки в/к тестов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Критерии оценки в/к тестов

Результат реакции	Клиническая картина
Отрицательный	Реакция кожи такая же, как в контроле
Слабо положительный	Гиперемия, инфильтрат диаметром 5–10 мм
Положительный	Гиперемия, инфильтрат диаметром 11–15 мм
Резко положительный	Гиперемия, инфильтрат диаметром 16–20 мм с псевдоподиями, окруженный гиперемией
Очень резко положительный	Гиперемия, инфильтрат диаметром более 20 мм, с псевдоподиями, лимфангоитом, дочерними волдырями по периферии и яркой гиперемией
Сомнительный	В месте пробы волдырь рассасывается медленнее, чем в контроле

Недостатки в/к тестов для диагностики ЛАЗТ:

- противопоказано проведение после ССД/ТЭН, DRESS, васкулита, гиперчувствительности к абакавиру, поражения печени или других органов, индуцированных ЛС;

- раздражающее действие;
- информативен для ограниченного числа ЛП;
- возможно проведение только с ЛП в виде стерильных растворов;
- нет зарегистрированных диагностикумов;
- невозможность проведения в острую фазу.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что отрицательные результаты кожных тестов (из-за временных интервалов, недостаточной концентрации ЛС, развития реакции на метаболиты и т.п.) не исключают возможности развития аллергической реакции на препарат.

Следует учитывать, что кожные тесты с ЛП может выполнять только обученный персонал.

Нельзя проводить кожные тесты с лекарственными препаратами в общеклинической практике.

4.4.2.2. Провокационный дозируемый тест (ПДТ).

ПДТ является последним завершающим этапом в диагностике ЛГ. Решение вопроса о необходимости проведения ПДТ коллегиальное: врач аллерголог-иммунолог и врач, который дает заключение о необходимости применения данного препарата.

Несмотря на существующие ограничения в применении ПДТ, многие считают, что ПДТ является «золотым стандартом» в диагностике ЛГ. ПДТ имеет ряд преимуществ перед всеми другими методами. Он позволяет подтвердить или исключить диагноз ЛГ не только на ЛП, но и на его метаболиты. Кроме этого, в результате проведения ПДТ возможно развитие не только аллергических, но и других реакций гиперчувствительности с различными механизмами. ПДТ проводят только в том случае, если фармакологический анамнез, результаты проведенного кожного тестирования и тестов *in vitro* не позволили нам выявить причинно-значимый ЛП. Проведение ПДТ возможно только при отрицательных результатах кожного тестирования и/или тестов *in vitro*. Обязательно нужно учитывать клиническую картину перенесенной реакции и проводить ПДТ в случаях с неясной клинической картиной. Как правило, ПДТ используют скорее для исключения диагноза, чем для его подтверждения.

Проведение ПДТ – это всегда взвешенное решение. Следует помнить, что проводить ПДТ можно только после оценки риска и пользы для каждого конкретного больного, в случае отсутствия альтернативного лечения или, если оно снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз и исход заболевания. Проводится ПДТ только с информированного письменного согласия (Приложение А) пациента после проведения разъяснительной беседы о возможности развития реакций в ходе тестирования. Также обязательно одобрение этического комитета. ПДТ – это плацебо-контролируемое тестирование. Тяжелые реакции в анамнезе, серьезная сопутствующая патология или риск ухудшения состояния здоровья при использовании терапии для купирования развившейся в ходе тестирования реакции, отсутствие необходимости в будущем использования подозреваемого ЛП – все это

должно перевешивать чашу весов в сторону отказа от проведения ПДТ. По международным рекомендациям, в случаях нетяжелых реакций ЛГЗТ проведение ПДТ возможно в амбулаторных условиях [16].

При более тяжелых реакциях в анамнезе ПДТ проводится только в условиях стационара. ПДТ, как и другие тесты для диагностики ЛГ, должны проводиться опытным, квалифицированным, обученным персоналом с обязательной возможностью оказания профессиональной помощи в случае развития реакции. Кроме этого, необходимо оценить реакцию, ее возможные механизмы, возникшие клинические проявления, характерные для ЛА, что позволит расценить ПДТ, как положительный.

Согласно международному консенсусу показания для проведения ПДТ можно разделить на 4 группы:

- Для исключения ЛА в случаях с сомнительным анамнезом, нехарактерной клинической картиной и неспецифическими симптомами перенесенной реакции, то есть, когда диагноз ЛА маловероятен;

- Для того, чтобы показать пациентам с подтвержденной ЛА, но при этом с фобическими реакциями, безопасность приема других групп ЛП, не обладающих перекрестной реактивностью. Например, пациентам, с подтвержденной аллергией на бета-лактамы, проведение ПДТ с антибактериальным препаратом другой фармакологической группы, который он боится принимать без доказательства его переносимости;

- Для исключения ЛА на ЛП с возможной перекрестной реактивностью за счет схожей химической структуры в случаях подтвержденной ЛА. Например, ПДТ с цефалоспорином с альтернативной боковой цепью у пациентов с ЛА на аминопенициллины;

- Для установления точного диагноза в случаях с нетяжелыми реакциями в анамнезе и подозрением на ЛА, но отрицательными или сомнительными результатами тестов *in vitro* и/или кожных тестов *in vivo* с высокой чувствительностью к определенным препаратам, или при отсутствии возможности

их проведения. Например, при МПЭ на аминопенициллины с отрицательными результатами кожных тестов *in vivo* [16].

Период между реакцией и проведением ПДТ должен быть не меньше 5 периодов полувыведения ЛП. Только спустя это время можно быть уверенным, что ЛП полностью элиминировался из организма.

ПДТ может проводиться только после того, как произошедшая реакция полностью купирована, нормализовались лабораторные показатели, а ЛП, которые могут повлиять на результаты, полностью элиминировались из организма.

Методика проведения ПДТ может быть различной, что зависит от способа введения препарата, лекарственной формы тестируемого ЛП, доз и временных интервалов наращивания дозы.

Способы введения ЛП могут быть различными. Наиболее часто применяют пероральный или парентеральный способы. В идеале при проведении ПДТ препарат должен вводиться тем же способом, что и при развитии реакции. Однако, предпочтительнее проводить ПДТ пероральным способом (где это возможно). Учитывая более медленную абсорбцию ЛП при пероральном применении, возможная реакция при ПДТ будет менее тяжелая.

Для ПДТ применяют коммерческие препараты. Если ЛГ развилась на комбинированный препарат, то необходимо провести тест с отдельными составляющими. При получении отрицательного результата вводится непосредственно сам комбинированный ЛП.

Выбор схемы проведения ПДТ зависит от многих факторов, таких как: лекарственная форма ЛП и способ его введения, тяжесть перенесенной реакции, ожидаемое время между введением ЛП и развитием реакции, состояние здоровья самого пациента и принимаемой им терапии по поводу сопутствующей патологии. Начинать следует с маленькой дозы, постепенно наращивая ее до максимальной разовой терапевтической дозы. Выбор начальной дозы зависит от тяжести перенесенной реакции. Например, дозировка препарата может быть следующей: 1% – 10% – 50% – 100% от необходимой терапевтической дозы. В дальнейшем

желательно ввести суточную дозу ЛП. Если появляются первые симптомы в ходе тестирования, проведение ПДТ прекращают.

Интервалы наращивания дозы при ЛАЗТ составляют раз в 3 дня. ПДТ для подбора альтернативного ЛП проводят до достижения максимальной разовой терапевтической дозы.

Противопоказания для проведения ПДТ:

- Беременность или кормление грудью;
- Коморбидные состояния, повышающие риск развития реакций, например, вирусная инфекция или неконтролируемая бронхиальная астма. Наличие сопутствующей сердечной, почечной, печеночной патологии с возможной потерей контроля над заболеванием при развитии реакций в ходе тестирования. Исключение составляют случаи, когда препарат нужен по жизненным показаниям;
- Тяжелые перенесенные реакции в анамнезе (ССД/ТЭН, ОГЭП, DRESS, многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) с поражением слизистых, ФЛЭ с множественными буллезными очагами, изолированное поражение внутренних органов (печени, легких, почек);
- Отсутствие комплаенса.

Последовательность действий врача аллерголога-иммунолога в диагностике ЛАЗТ указаны в алгоритме (приложение Б).

5. Оформление документов при подтверждении диагноза ЛАЗТ

Если в ходе обследования диагноз ЛА подтвержден, то больному должен быть выдан медицинский документ. По международным рекомендациям, выдается паспорт больного аллергией, который должен содержать в себе следующую информацию:

- название действующего вещества, а также его коммерческие названия с указанием фирм-производителей ЛП, на которое у больного установлена аллергия;
- дата, вид и тяжесть перенесенной реакции;
- методы, используемые для постановки диагноза (например, анамнез, кожные

тесты, ТТЛ, ПДТ и т.п.) с указанием даты и комментариями;

- рекомендуемые безопасные альтернативы, а также доза ЛП, которую больной перенес в ходе ПДТ.

Приветствуется, если данная информация будет представлена в виде личных браслетов, бирок.

Таким образом, выявление причинно-значимого ЛП очень важно, так как это предупреждает развитие реакций в будущем и дает возможность обеспечения альтернативным безопасным лечением. Диагностика ЛА основывается на правильно собранном анамнезе, клинической картине заболевания, результатах проведенных адекватных тестов, в некоторых случаях ПДТ, когда тесты *in vitro* и *in vivo* не дали убедительных результатов. При принятии решения о проведении ПДТ должны быть учтены противопоказания, этические соображения, взвешены все за и против. ПДТ нужно проводить с большой осторожностью, имея на это серьезные основания, так как сама эта процедура может приводить к серьезным реакциям, включая смертельный исход. Таким образом, ПДТ не должен проводиться пациенту с подтвержденной сенсibilизацией к ЛП в рамках исследований.

Подводя итог, следует отметить, что цель диагностики ЛАЗТ – это наличие в арсенале у врачей диагностических тестов, которые позволят не прибегать к ПДТ, тем самым минимизируя риски для больного.

Заключение

В данных методических рекомендациях отражены современные подходы к ведению больных с ЛАЗТ, разработан алгоритм поэтапного обследования пациентов с предполагаемой ЛА ЗТ.

Таким образом, изучение и разработка диагностических тестов ЛА, а также оценка их значимости с учетом клинической картины и исследуемого препарата является актуальным, что определяет целесообразность того или иного метода в каждом конкретном случае.

Все больные, перенесшие лекарственные осложнения, требуют тщательного клинического и аллергологического обследования у врача аллерголога-иммунолога.

Библиография

- [1] Demoly, P. International Consensus on drug allergy/P. Demoly [et al.] // *Allergy*./- 2014.- 69(4): 420–437. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12350>.
- [2] Schnyder, B. Skin and laboratory tests in amoxicillin and penicillin-induced morbilliform skin eruption / B. Schnyder, W.J. Pichler // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30, N 4. — P. 590-595..
- [3] Pichler, W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – № 8. – P. 683-693.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.

[11] Клиническая алергология: руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова – Москва, 2002. – 623 с.

[12] 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.

[13] In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. / C. Mayorga, G. Celik, P. Rouzair [et al.]. – // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71 – P. 1103-1134.

[14] International Consensus on drug allergy / P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – № 4. – P. 420-437.

[15] 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.

[16] Реакции гиперчувствительности на йодсодержащие контрастные средства. / Л. Г. Хлудова, Т. Н. Мясникова, В. В. Смирнов [и др.] // *Российский алергологический журнал*. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 85-91.

Приложение А

Информированное добровольное согласие на проведение тестирования с лекарственными препаратами*

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 / аппликационный 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 также 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 (её) 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)

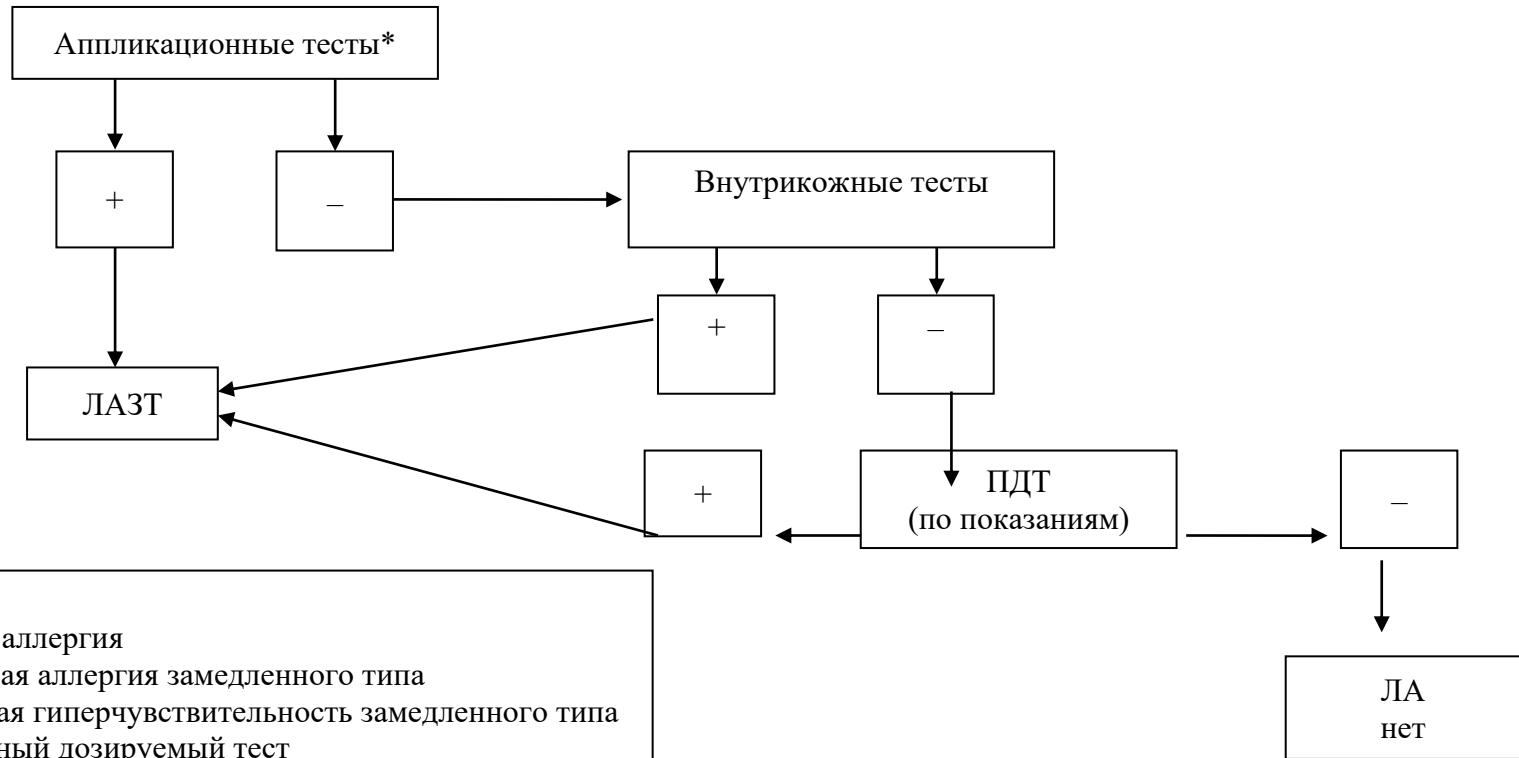
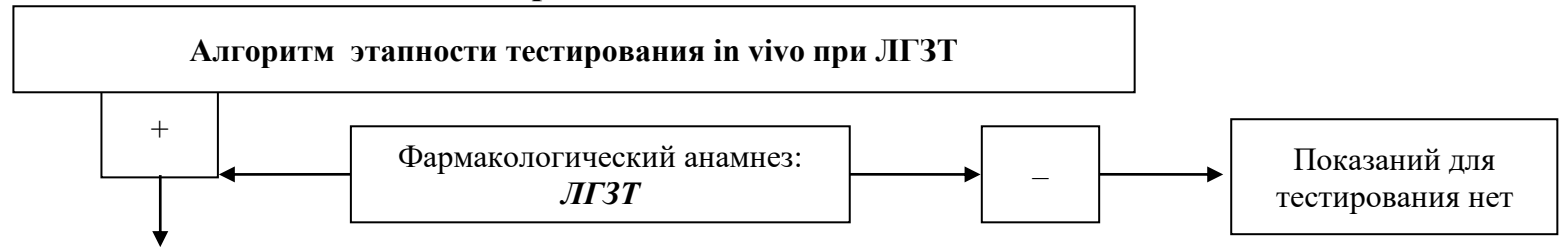
_____ (подпись) _____ (Ф.И.О. медицинского работника)

“ _____ ” _____ г.

 (дата оформления)

* утвержденной формы информированного добровольного согласия (ИДС) на тестирование с лекарственными препаратами в настоящее время нет. Представлен шаблон для разработки ИДС на медицинское вмешательство.

Приложение Б



Список сокращений:
 ЛА — лекарственная аллергия
 ЛАЗТ — лекарственная аллергия замедленного типа
 ЛГЗТ — лекарственная гиперчувствительность замедленного типа
 ПДТ — провокационный дозируемый тест

Примечание *) – при ФЭ постановка тестов на поствоспалительные пятна — местный провокационный тест.

Рисунок – Алгоритм поэтапного обследования пациентов с предполагаемой ЛГЗТ

Библиографические данные

УДК 616-039.71

МКС 07.100.01

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность, лекарственная аллергия замедленного типа, аппликационный тест, внутрикожный тест, провокационный дозируемый тест, лекарственные препараты

Список исполнителей

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

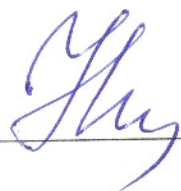
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПО ЗАМЕДЛЕННОМУ ТИПУ

Методические рекомендации

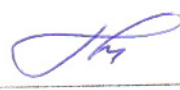
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 6 -2024

заместитель директора по
клинической работе, главный
врач д-р. мед. наук, профессор



Н.И. Ильина

заведующий отделением
интенсивной терапии д-р. мед.
наук, профессор



Т.В. Латышева

д-р. мед. наук, профессор



Л.В. Лусс

старший научный сотрудник
отделения иммунопатологии
канд. мед. наук



Т.Н. Мясникова

врач отделения иммунопатологии,
канд. мед. наук



Т.С. Романова