

Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему

К.м.н. Т.Н. Мясникова, к.м.н. Т.С. Романова, Л.Г. Хлудова, профессор Т.В. Латышева

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», Москва

РЕЗЮМЕ

В клинической практике врачей различных специальностей есть пациенты с отягощенным фармакологическим анамнезом. При лечении таких пациентов к ним необходим индивидуальный подход с учетом спектра лекарственной гиперчувствительности (ЛГ). Для выявления причинно-значимых лекарственных средств, подбора альтернативных препаратов таких пациентов направляют к аллергологу-иммунологу для обследования. Врачи других специальностей думают, что в арсенале аллерголога-иммунолога есть тесты *in vitro*, с помощью которых можно абсолютно точно выявить лекарственное средство — аллерген. Но это ошибочное мнение. К сожалению, ни одного абсолютно достоверного метода на сегодняшний день не существует. Это связано с различными сложными механизмами развития ЛГ, многообразием лекарственных препаратов, возможностью развития реакции на метаболиты, индивидуальными особенностями организма. Для тестирования пациентов с ЛГ применяют комплекс диагностических методов, которые будут рассмотрены в этой статье. Авторы подчеркивают, что тестирование *in vivo* сопровождается определенными рисками развития нежелательной реакции в процессе обследования, а тесты *in vitro* безопасны, но при этом, к сожалению, малоинформативны, что осложняет обследование пациентов с лекарственной аллергией.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность, диагностика, тесты *in vivo*, тесты *in vitro*, кожное тестирование, провокационный дозируемый тест.

Для цитирования: Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 28–32.

ABSTRACT

Diagnosis of drug allergy: a current view of the problem

T.N. Myasnikova, T.S. Romanova, L.G. Khludova, T.V. Latysheva

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Doctors of various specializations examine the patients with a burdened pharmacological history. The treatment of such patients requires an individual approach, taking into account the drug hypersensitivity. Such patients should be examined by allergist-immunologist to identify the offending drugs and select the alternative medications. Doctors of other specialties suggest that there are tests *in vitro*, which can be used by the allergist for accurate identification of the offending drug. But this is an erroneous opinion. Unfortunately, today there is no completely reliable method for diagnosis of drug allergy. This is due to heterogenous mechanisms of drug hypersensitivity, a wide range of medicines, a reaction on metabolites, individual features. The article describes a set of diagnostic methods, used for testing the drug hypersensitivity. The authors emphasize that *in vivo* testing is associated with certain risks of adverse reactions, and *in vitro* tests are safe, but unfortunately, they are not informative, which complicates the examination of patients with drug allergy.

Key words: drug allergy, drug hypersensitivity, diagnosis, *in vitro* tests, *in vivo* tests, skin testing, graded challenge test.

For citation: Myasnikova T.N., Romanova T.S., Khludova L.G., Latysheva T.V. Diagnosis of drug allergy: a current view of the problem // RMJ. 2018. № 8(1). P. 28–32.

Лекарственная аллергия (ЛА) остается актуальной проблемой современной аллергологии. Выбор оптимальной схемы лечения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью (ЛГ) является сложной задачей с учетом спектра причинно-значимых препаратов. Безусловно, при наличии абсолютно точных безопасных методов для диагностики ЛА определить спектр причинных лекарственных средств (ЛС) не составляло бы труда. Однако в настоящее время таких методов, к сожалению, не существует. «Золотым стандартом» диагностики ЛА считается провокационный дозируемый тест (ПДТ). Но абсолютно ясно, что при проведении ПДТ может развиваться систем-

ная тяжелая жизнеугрожающая реакция, т. е. ПДТ является точным, но небезопасным методом.

В алгоритме диагностики ЛА на первом месте стоит сбор фармакологического анамнеза.

Анализируя фармакологический анамнез, мы должны постараться определить ЛС или группу ЛС, которые могли быть причинно-значимыми препаратами. Необходимо установить четкую связь развития реакции с приемом ЛС. При сборе фармакологического анамнеза надо остановиться на следующих вопросах:

- на какой препарат развилась реакция (или какие препараты принимались на момент развития реакции);

- на какой день приема ЛС;
- путь введения препарата;
- через какой промежуток времени после приема ЛС развилась реакция;
- в какой дозе применялся препарат;
- клинические проявления реакции;
- чем купировалась реакция;
- по поводу чего применялся препарат;
- были ли ранее реакции на ЛС;
- принимал ли пациент после реакции препараты из этой группы;
- какие препараты принимает и переносит хорошо [1].

После сбора фармакологического анамнеза при наличии показаний переходим к диагностическим методам *in vitro* и *in vivo* с ЛС, которые были выделены как причинно-значимые.

ТЕСТЫ *IN VITRO*

Безусловным преимуществом тестов *in vitro* является их безопасность. Однако информативность этих методов достаточно низка. Выбор теста зависит и от фазы реакции, и от предполагаемого механизма реакции.

Методы, применяемые в *острую фазу* генерализованной немедленной реакции (анафилаксия):

1. Определение уровня гистамина. Сроки тестирования — через 15–60 мин после начала реакции. Однако повышенный уровень гистамина может выявляться как при аллергической, так и при неаллергической гиперчувствительности. Нормальный уровень не исключает развитие анафилаксии.
2. Определение уровня β -триптазы. Сроки тестирования — в период от 15 мин до 3 ч, оптимально — через 1–2 ч, но не позднее 6 ч. Уровень триптазы может также повышаться при инфаркте миокарда, травме, эмболии околоплодными водами, синдроме внезапной смерти младенцев и других состояниях. Нормальный уровень триптазы также не исключает анафилаксию [2, 3].

К сожалению, эти методы не позволяют выявить причинно-значимое ЛС.

Методы, применяемые *после перенесенной реакции*.

Выбор метода зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции ЛГ. Данные о чувствительности и специфичности этих методов противоречивы.

1. Определение специфических иммуноглобулинов Е — IgE (ImmunoCAP-FEIA, RAST). Данный метод применяется для диагностики при ЛА, протекающей по немедленному типу (ЛАНТ) (крапивница, анафилаксия и т. п.). Оптимальные сроки применения данного метода — через 4–8 нед. после перенесенной реакции. Наиболее часто применяется для диагностики ЛА на препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [4]. Для многих ЛС данный тест не разработан. После тяжелых перенесенных аллергических реакций целесообразно начинать с определения специфических IgE к предполагаемым причинно-значимым ЛС или ЛС, обладающим перекрестными аллергенными детерминантами. Отсутствие специфических IgE к ЛС не исключает возможности развития ЛА.
2. Тесты активации базофилов:
 - CAST (Cellular allergen stimulation test) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергиче-

ских реакций (например, β -лактамы антибиотики, НПВС, мышечные релаксанты и пр.);

- Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (сульфаниламиды, миорелаксанты, β -лактамы антибиотики, метамизол натрия и пр.) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций и неаллергической гиперчувствительности [5];
 - определение специфических IgM или IgG применяется при ЛА с определенными проявлениями, индуцированными ЛС (цитопения, сывороточная болезнь и т. п.). Однако чувствительность этих тестов неизвестна, и они недоступны в широкой практике.
3. Диагностика ЛА, протекающей по замедленному типу (ЛАЗТ):
 - тест трансформации лимфоцитов (ТТЛ) основан на активации и пролиферации Т-сенсibilизированных лимфоцитов под воздействием причинно-значимого препарата (β -лактамы и другие группы антибиотиков, НПВС, противосудорожные препараты). По данным некоторых исследований можно сделать вывод, что чувствительность и специфичность ТТЛ зависит и от причинно-значимого ЛП, клинической картины перенесенной реакции, сроков проведения тестирования [6–10]. ТТЛ рекомендовано проводить не позже чем через 2–3 года после перенесенной реакции [8]. Недостатками ТТЛ являются сложность выполнения, большие сроки исполнения (6–7 сут), необходимость иметь дорогостоящее оборудование, высококвалифицированный персонал и радиоактивные реактивы. Как и у других тестов *in vitro*, возможно получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов;
 - определение уровня экспрессии CD69 является более быстрой, простой и доступной альтернативой ТТЛ. После активации Т-сенсibilизированных лимфоцитов причинно-значимым препаратом на поверхности лимфоцитов экспрессируются такие молекулы, как CD25, CD69, CD40L и, позднее, CD71, HLA-DR [11], которые можно определять методами проточной цитометрии или иммунофлуоресценции. В одном из исследований была показана одинаковая информативность данного теста и ТТЛ, но результаты тестирования с определением экспрессии CD69 были получены через 2 дня, а ТТЛ — через 6 дней [12];
 - определение цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-8)), которые вырабатываются сенсibilизированными Т-лимфоцитами после активации их причинно-значимым препаратом [13–16];
 - тесты, основанные на определении в пораженных тканях цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и натуральных киллеров (НК-клеток) при развитии реакции ЛАЗТ. В исследованиях показано, что при различных видах воспаления при реакциях ЛАЗТ преобладают различные виды ЦТЛ: CD4+ Т-лимфоциты — при макуло-папулезных экзантемах, CD8+Т-лимфоциты и НК-клетки — при буллезных дерматозах [17, 18].
 4. Генетическое тестирование — это единственный метод обследования, благодаря которому можно предвидеть и тем самым профилактировать развитие ЛА. В настоящее время описаны следующие ассоциации HLA-I

класса с развитием тяжелых реакций ЛА: HLA-B*5701 ассоциировано с развитием жизнеугрожающих реакций на абакавир у ВИЧ-инфицированных больных европеоидной расы [19], HLA-B*5801 — с развитием синдрома Стивенса — Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) на аллопуринол у тайцев [20], ханьцев [21], японцев [22], европейцев [23]. HLA-B*1502 ассоциировано с развитием ССД/ТЭН на карбамазепин и фенитоин у ханьцев [24], тайцев [25], на карбамазепин у индусов [26]; HLA-A*3101 ассоциировано с развитием реакций на карбамазепин, таких как ССД/ТЭН, DRESS-синдром (drug reaction with eosinophil and systemic symptoms — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) у северных европейцев [27].

Таким образом, проведение генетического тестирования является единственным видом обследования, которое целесообразно проводить, чтобы профилактировать развитие тяжелых реакций на такие препараты, как карбамазепин, фенитоин, аллопуринол у определенных этнических групп.

ТЕСТЫ *IN VIVO*

К диагностическим тестам *in vivo* относятся провокационные тесты: кожные тесты (КТ), ПДТ. Следует отметить, что данные тесты просты в исполнении, не требуют значительных материальных затрат. Однако необходимо помнить, что при проведении этих тестов (в т. ч. и КТ) могут развиваться тяжелые системные реакции. Особенно это опасно при немедленных аллергических реакциях. Перед проведением обследования *in vivo* следует обязательно подписывать информированное согласие.

КОЖНЫЕ ТЕСТЫ

К ним относятся прик-тест, аппликационный и внутрикожные (в/к) тесты. Следует отметить, что КТ с ЛС может проводить только обученный персонал с обязательным соблюдением методики проведения (концентрация препаратов, способ введения, объем вводимого препарата, время оценки теста, отрицательный контроль, положительный контроль). КТ рекомендуется проводить через 4–6 нед. после перенесенной реакции [28]. Выбор способа КТ зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции. Данные о чувствительности и специфичности КТ противоречивы. Информативность кожного тестирования может зависеть как от механизма развития реакции, клинических проявлений, так и непосредственно от причинно-значимого ЛС. В настоящее время нет доступных сертифицированных реагентов для КТ при ЛА, за исключением препаратов пенициллинового ряда (большая (пенициллоил-полилизин) и малые детерминанты), True test для исключения ЛАЗТ (неомицин, хинолоны, смесь местных анестетиков (бензокаин, тетракаина гидрохлорид, дибукаина гидрохлорид) (в России не зарегистрированы).

По международным данным показана высокая диагностическая значимость КТ при ЛАНТ на β-лактамы антибиотиков, миорелаксанты, производные платины и гепарины. Для большинства других препаратов информативность КТ значительно ниже [28]. При ЛАЗТ показаны высокая чувствительность и специфичность КТ для β-лактамов антибиотиков (особенно пенициллины, аминопенициллины, цефалоспорины), метамизол натрия, карбамазепин, фенитоин, йодсодержащие рентгенконтрастные препараты и пр. [29–32].

При ЛАНТ КТ начинают с прик-тестов, которые относятся к первичному скринингу. Прик-тесты более безопасны по сравнению с в/к тестами, однако менее информативны. Ложноотрицательные результаты могут встречаться часто. При в/к тестах риск развития системных реакций достаточно высок. Могут встречаться как ложноположительные, так и ложноотрицательные тесты. И прик-, и в/к тесты могут проводиться только с ЛС в виде стерильных растворов. Оценивают результаты КТ при ЛАНТ через 20–60 мин, но следует учитывать, что крайне редко реакция может проявиться и через 6 ч. Чувствительность КТ выше, чем при специфических IgE.

КТ при ЛАЗТ начинают с аппликационных (пэтч) тестов. Применяются нативные ЛС или в виде раствора, или в виде таблетки, разведенной либо в физиологическом растворе, либо в вазелиновом масле. Как правило, положительный результат получают через 24 ч. Но следует учитывать возможность развития положительной реакции через 48, 72 ч, а в некоторых случаях (острый генерализованный экзантематозный пустулез) — через 96 ч и позже [33].

Если результат аппликационного тестирования отрицательный, то следующим этапом будет в/к тест, который можно проводить, как уже сказано выше, только с ЛС в виде стерильных растворов. Но при ЛАЗТ результат в/к тестирования оценивают в те же временные интервалы, что и аппликационные тесты.

Аппликационные тесты имеют меньшую чувствительность, чем в/к тесты, но при этом они, как правило, не обладают раздражающим действием и безопасны. Кроме этого, применение в/к тестов ограничено у детей из-за болезненности.

КТ имеют ряд недостатков: риск развития системных реакций (особенно в/к тесты), отсутствие стандартизованных диагностикумов, раздражающее действие (в/к пробы), невозможность оценить реакцию на метаболит (особенно аппликационные тесты). КТ противопоказаны в острую фазу реакции, после перенесенных тяжелых реакций. Согласно международным рекомендациям, при ЛАНТ тестирование рекомендуется проводить через 5 дней после отмены антигистаминных препаратов, β-адренергических средств, через 3 нед. после отмены системных глюкокортикостероидов (сГКС) длительного действия, через 1 нед. после отмены сГКС короткого действия, применяемого в высоких дозах (>50 мг по преднизолону), через 3 дня после отмены короткодействующих сГКС в дозах <50 мг по преднизолону, не ранее чем через 14 дней, если в местах постановки тестов использовали местные ГКС. При этом при ЛАЗТ отмена антигистаминных препаратов, β-адренергических средств, короткодействующих сГКС в дозах <50 мг по преднизолону не рекомендуется [33].

ПРОВОКАЦИОННЫЙ ДОЗИРУЕМЫЙ ТЕСТ

ПДТ является «золотым стандартом» диагностики ЛГ. Проводится после получения отрицательных результатов предшествующего тестирования (тесты *in vitro*, КТ). Следует помнить, что ПДТ проводится только при невозможности замены препаратом, не обладающим перекрестными аллергенными свойствами; если на момент развития реакции применялось большое количество препаратов, т. е. ПДТ проводится не только для того, чтобы подтвердить ЛГ, но, в большей степени, чтобы ее исключить. ПДТ противопоказан после перенесенных ТЭН, ССД, тяжелых

поражений внутренних органов, анафилактического шока и т. д., при тяжелой или неконтролируемой сопутствующей патологии, во время беременности. Исключениями являются ситуации, когда назначение ЛС необходимо по жизненным показаниям.

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

1. Для исключения ЛА в случаях с сомнительным анамнезом, нехарактерной клинической картиной и неспецифическими симптомами перенесенной реакции, т. е. когда диагноз ЛА маловероятен.
2. Для того чтобы показать пациентам с подтвержденной ЛА на определенную группу ЛС, но при этом с фобическими реакциями перед применением других ЛС безопасность приема альтернативных ЛС, не обладающих перекрестной реактивностью. Например, пациентам с подтвержденной аллергией на β -лактамы проводят ПДТ с антибактериальным препаратом другой фармакологической группы, который он боится принимать без доказательства его переносимости.
3. Для исключения ЛА на ЛС 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.
4. Для установления точного диагноза в случаях с нежелательными реакциями в анамнезе и подозрением на ЛА, но с отрицательными или сомнительными результатами тестов *in vitro* и/или КТ *in vivo* с высокой чувствительностью к определенным препаратам, или при отсутствии возможности их проведения [34].

Методика проведения ПДТ зависит от тяжести, предполагаемого механизма развития перенесенной реакции, формы ЛС. Начальная доза, с которой начинают ПДТ, зависит от тяжести перенесенной реакции. Чем тяжелее была реакция, тем с меньшей дозы рекомендуется начинать ПДТ. Дозу ЛС постепенно наращивают до максимальной терапевтической. Время, через которое увеличивают дозу препарата, зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции, фармакокинетики тестируемого ЛС. При появлении первых симптомов реакции ПДТ останавливают. Предпочтительно тестирование с той же формой ЛС, на которую развилась реакция. Однако при ЛАНТ тестирование с пероральной формой препарата более безопасно с точки зрения риска развития тяжелой системной реакции.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинических иммунологов и аллергологов, для оптимального проведения ПДТ показана отмена определенных препаратов, которые могут влиять на его результат: отмена топических ГКС за 4 нед., пролонгированных ГКС — за 3 нед., короткодействующих ГКС в высоких дозах (преднизолон >50 мг) — за 1 нед., β -блокаторов и ингибиторов АПФ — за 1 сут. При этом считается, что отмена антигистаминных препаратов или короткодействующих ГКС в низких дозах (< 50 мг/сут) на информативность ПДТ оказывать влияния не будет [35].

С учетом нашего опыта мы считаем, что перед проведением ПДТ целесообразно отменять короткодействующие системные ГКС не менее чем за 7 дней, антигистаминные препараты — не менее чем за 3 дня. Что касается β -блокаторов и ингибиторов АПФ, то их отмена оправдана перед проведением ПДТ после перенесенной немедленной реакции.

Несмотря на то, что ПДТ считается самым информативным методом обследования, развитие ложноотрицательных результатов возможно из-за отсутствия кофакторов (вирусные, бактериальные инфекции, физическая нагрузка и т. д.), приема противоаллергических препаратов, короткого времени экспозиции и наблюдения, низкой дозировки и т. д. При проведении ПДТ возможны и ложноположительные реакции, которые могут развиваться на фоне некомпенсированной аллергопатологии (например, крапивница, бронхиальная астма и т. д.). Пациенты с фобическими реакциями в процессе тестирования, как правило, предъявляют множество субъективных жалоб, дают неспецифические реакции, аггавируют состояние, поэтому необходимы объективизация жалоб, психологическая работа с пациентом. Встречаются случаи патомимии в процессе тестирования.

При получении положительного результата ПДТ мы можем говорить только о ЛГ, т. к. определить механизм реакции не представляется возможным.

ПДТ рекомендуется проводить не ранее чем через 4 нед. после перенесенной реакции, однако четких рекомендаций на этот счет нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что пациенты с ЛГ — это особый контингент больных, при обследовании которых необходим скрупулезный сбор фармакологического анамнеза. При направлении таких пациентов к аллергологу-иммунологу в заключении необходимо указать ЛС, которые показаны для применения у данного пациента, поскольку проведение тестирования со всеми фармакологическими препаратами без учета показаний к их применению нецелесообразно. Если в процессе лечения у пациента отмечена реакция, то в медицинской документации необходимо фиксировать препараты, которые применялись на момент ее развития и после; ЛС, применяемое для купирования; клинические проявления реакции и т. п. После этого аллерголог-иммунолог определяет показания к тестированию, выбор методов обследования. Важно то, что тестирование *in vivo* сопровождается определенными рисками развития реакции в процессе обследования. Тесты *in vitro* безопасны, но при этом, к сожалению, как правило, неинформативны, что осложняет обследование пациентов с ЛА. Хочется верить, что в дальнейшем в нашем арсенале будут информативные, но при этом безопасные тесты для диагностики ЛА.

Литература

1. Лекарственная аллергия: Методические рекомендации для врачей / под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. М., 2012. 73 с. [Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachej / pod red. akad. RAN i RAMN R. M. Khaitova. M., 2012. 73 s. (in Russian)].
2. Simons R., Arduoso L., Bilo B. et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis // WAO Position Paper. 2011. Vol. 4 (2). P. 13–36. doi: 10.1097/wox.0b013e318211496c.
3. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126 (3). P. 477–480. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
4. Thong B. Y., Mirakian R., Castells M. et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity // WAO Journal. 2011. Vol. 4. P. 257–270. doi:10.1097/WOX.0b013e31823dc02c.
5. Ebo D., Leyssen J., Mayorga C. et al. The *in vitro* diagnosis of drug allergy: status and perspectives // Allergy. 2011. Vol. 66 (10). P. 1275–1286. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
6. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y. et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption // Allergy. 2007. Vol. 62 (12). P. 1439–1444. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01553.x.
7. Nyfeler B., Pichler W. J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity // Clin. Exp. Allergy. 1997. Vol. 27. P. 175–181. doi: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00690.x.

8. Pichler W.J., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2004. Vol. 59 (8). P. 809–820. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.
9. Elzagallaai A. A., Knowles S.R., Rieder M.J. et al. In vitro testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review // *Mol Diagn Ther*. 2009. Vol. 13 (5). P. 313–330. doi: 10.1007/bf03256336.
10. Schnyder B., Pichler W.J. Skin and laboratory tests in amoxicillin and penicillin-induced morbilliform skin eruption // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol. 30 (4). P. 590–595. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00787.x.
11. Beeler A., Pichler W.J. In vitro Tests of T-Cell-Mediated Drug Hypersensitivity. Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007. P. 380–390. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01516.x.
12. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W.J. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy // *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41 (4). P. 461–470. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
13. Halevy S., Cohen A.D., Grossman N. Clinical implications of in vitro drug-induced interferon gamma release from peripheral blood lymphocytes in cutaneous adverse drug reaction // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005. Vol. 52 (2). P. 254–261. doi:10.1016/j.jaad.2004.05.006.
14. Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G. et al. Characterizations of drug-specific T-cell in lamotrigine hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003. Vol. 111 (6). P. 1393–1403. doi:10.1067/mai.2003.1507.
15. Khalil G., EL-Sabban M., Al-Ghadban S. et al. Cytokine expression profile of sensitized human T lymphocytes following in vitro stimulation with amoxicillin // *Eur. Cytokin. Netw*. 2008. Vol. 19 (3). P. 131–141. doi: 10.1684/ecn.2008.0132.
16. Lochmatter P., Beeler A., Kawabata T.T. et al. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- γ in patients with delayed-type drug hypersensitivity // *Allergy*. 2009. Vol. 64 (9). P. 1269–1278. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01985.x.
17. Yawalkar N., Egli Y., Hari Y. et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol. 30 (6). P. 847–855. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00847.x.
18. Hari Y., Frutig-Schnyder K., Hurni M. et al. T-cell involvement in cutaneous drug eruptions // *Clin. Exp. Allergy*. 2001. Vol. 31. P. 1398–1408. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01164.x.
19. Mallal S., Nolan D., Witt C. et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir // *Lancet*. 2002. (359). P. 727–732. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07873-X.
20. Tassaneeyakul W., Jantararungtong T., Chen P. et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009. Vol. 19. P. 704–709. doi: 10.1097/fpc.0b013e328330a3b8.
21. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B. et al. HLA-B*5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102.
22. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M. et al. HLA-B locus in Japanese patients treated with anti-epileptic and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Pharmacogenomics J*. 2008. Vol. 9. P. 1617–1622. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.
23. Lonjou C., Thomas L., Borot N. et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters // *Pharmacogenomics J*. 2006. Vol. 6. P. 265–268. doi: 10.1038/sj.tpg.6500356.
24. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S. et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // *Nature*. 2004. Vol. 428. P. 486. doi: 10.1038/428486a.
25. Locharearnkul C., Loplumert J., Limotai C. et al. Carbamazepin and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with the HLA-B*1502 allele in a Thai population // *Epilepsia*. 2008. Vol. 49. P. 2087–2091. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x.
26. Metha T.Y., Prajapati L.M., Mittal B. et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2009. Vol. 75. P. 579–582. doi: 10.4103/0378-6323.57718.
27. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 64. P. 1134–1143. doi:10.3410/f.9454964.10254054.
28. Demoly P., Adkinson N., Brockow K. et al. International consensus on drug allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 420–437. doi: 10.1111/all.12350.
29. Romano A., Viola M., Mondino C. et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests // *In Arch. Allergy Immunol*. 2002. Vol. 129. Vol. 169–174. doi:10.1159/000065876.
30. Lammintausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity // *Br. J. Dermatol*. 2005. Vol. 152 (5). P. 968–974. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x.
31. Macias E., Ruiz A., Moreno E. et al. Usefulness of interdermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol // *Allergy*. 2007. Vol. 62 (12). P. 1462–1464. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01487.x.
32. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media — a European multicenter study // *Allergy*. 2009. Vol. 64 (2). P. 234–241. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
33. Brockow K., Romano A., Blanca M. et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2002. Vol. 57. P. 45–51. doi: 10.1046/j.0105-4538.2001.00001.x-i8.
34. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations // *Allergy*. 2003. Vol. 58 (9). P. 854–863. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x.

06 сентября 2018

XXVII Научно-практическая конференция ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Научное общество гастроэнтерологов России
ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ



АККРЕДИТОВАНО

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы