ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Бычкова Н.В.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Постоянный рост частоты встречаемости реакций гиперчувствительности на лекарственные препараты наблюдается во всем мире и вызывает тревогу у врачей всех специальностей. Проблемы диагностики, профилактики и лечения реакций гиперчувствительности обусловлены тем, что, с одной стороны, схожие клинические проявления могут иметь в основе различные патогенетические механизмы, а с другой стороны, клинические симптомы, ответ на терапию и исход заболевания значительно зависят от особенностей состояния пациента. Выделены фенотипы (определяемые клиническими проявлениями) и эндотипы (обусловленные механизмами формирования) реакций гиперчувствительности для персонализации терапии. Охарактеризованы два фенотипа – с немедленным (1-6 часов) и замедленным (более 6 часов) началом заболевания. Среди эндотипов рассматриваются 4 типа гиперчувствительности по Gell и Coombs с наличием первичной сенсибилизации. Помимо этого, выделяют взаимодействие лекарств с иммунными рецепторами на лимфоцитах, согласно фармаколо-иммунной концепции Pichler, и влияние лекарственных средств напрямую на рецепторы эффекторных клеток и сигнальные каскады без первичной сенсибилизации и очень быстро, что ранее классифицировалось как «псевдоаллергия». Для оптимизации терапии и предупреждения повторных реакций пациентам с лекарственной гиперчувствительностью необходима качественная диагностика с установлением причинно-значимого аллергена. В настоящее время она включает анамнестические данные, физикальный осмотр, тесты *in vivo* и *in vitro*. Провокационное тестирование из-за значительного риска выраженных побочных реакций применяется редко. Кожные тесты являются надежным и экономичным инструментом в том случае, если анамнез указывает на возможность IgE-зависимых реакций. Среди неспецифических методов лабораторной диагностики наибольшее клиническое значение показано для определения уровня триптазы в сыворотке крови, особенно при анафилактических реакциях. Среди специфических лабораторных методов, помимо генетического тестирования, используется измерение уровня специфических IgE к лекарствам, оценка активации и пролиферации лимфоцитов на антиген, а также тест активации базофилов, который обладает рядом преимуществ и позволяет выявить причинно-значимый аллерген для реакций гиперчувствительности, обусловленных различными механизмами. Поскольку ключевым фактором в развитии аллергического воспаления является нарушение процессов регуляции, то понимание механизмов нормализации нарушенной регуляторной функции иммунной системы откроет новые стратегии персонализированного

Адрес для переписки:

Бычкова Наталья Владимировна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
198216, Россия, Санкт-Петербург,
Ленинский пр., 129, корп. 5, кв. 6б.
Тел.: 8 (921) 320-12-62.
E-mail: BNV19692007@yandex.ru

Address for correspondence:

Bychkova Nataliya V.
A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation
Medicine
198216, Russian Federation, St. Petersburg,
Leninsky ave., 129, bldg 5, apt 6b.
Phone: 7 (921) 320-12-62.
E-mail: BNV19692007@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.В. Бычкова «Лекарственная гиперчувствительность:
механизмы формирования и возможности
лабораторной диагностики» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 235-246.
doi: 10.15789/1563-0625-DHM-2396

© Бычкова Н.В., 2022

For citation:

N.V. Bychkova "Drug hypersensitivity: Mechanisms and
opportunities of laboratory diagnostics", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 2,
pp. 235-246.
doi: 10.15789/1563-0625-DHM-2396

DOI: 10.15789/1563-0625-DHM-2396

лечения, направленные в том числе и на модулирование функций регуляторных клеток для достижения контроля над реакциями лекарственной гиперчувствительности.

Ключевые слова: реакции лекарственной гиперчувствительности, лабораторная диагностика гиперчувствительности

DRUG HYPERSENSITIVITY: MECHANISMS AND OPPORTUNITIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS

Bychkova N.V.

*A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Permanently increased frequency of drug hypersensitivity is observed throughout the world and continues to be of concern to clinicians of either discipline. Diagnostic problems with prevention and treatment of hypersensitivity reactions are due to different pathogenetic mechanisms that may underly similar clinical manifestations. On the other hand, clinical symptoms, response to therapy and the outcome of the disease significantly depend on clinical state of the patient. The phenotypes which are determined by clinical manifestations, and endotypes dependent on the pathogenetic mechanisms of hypersensitivity reactions were specified to the purpose of personalized therapy. Two kinds of phenotypes are described: with immediate (1-6 hours) and delayed (more than 6 hours) onset of the response. Four types of hypersensitivity according to Gell and Coombs with the presence of primary sensitization are discerned between the endotypes. Moreover, interaction of drugs with immune receptors of lymphocytes, according to the Pichler's pharmaco-immune concept, has been identified, along with quick impact of drugs directly upon receptors of effector cells and signaling cascades without primary sensitization, which was previously termed as "pseudo-allergy". To optimize therapy and prevent repeated reactions in the patients with drug hypersensitivity, high-quality diagnostics with detection of the causal allergen is required. This strategy currently includes analysis of medical history, physical examination as well as *in vivo* and *in vitro* testing. Provocation tests are rarely used, due to the significant risk of severe adverse reactions. Skin tests are a reliable and cost-effective tool, if the case history infers possibility of IgE-dependent reactions. Among nonspecific laboratory markers, the greatest clinical value is shown for determining serum tryptase levels, especially in anaphylactic reactions. In addition to genetic testing, several specific laboratory methods are used, i.e., measuring levels of drug-specific IgE, assessment of antigen-induced activation and proliferation of lymphocytes as well as basophil activation test, which has a number of advantages and allows us to identify a causally significant allergen for the hypersensitivity reactions proceeding by various mechanisms. Due to dysregulation which is a key factor of allergic inflammation, the mechanisms of normalization for impaired immune regulation should be understood, thus offering new strategies for personalized treatment, e.c., modulating the regulatory cell functions, aiming for control of the drug hypersensitivity reactions.

Keywords: drug response, hypersensitivity, laboratory diagnostics

Введение

Нежелательные реакции на лекарственные средства подразделяют на ожидаемые, обусловленные фармакологическим действием (группа А, приблизительно 75%) и непредсказуемые, независимые от дозы (группа В, приблизительно 25%) [26], к которым относятся реакции лекарственной гиперчувствительности (РЛГ). Термин «лекарственная гиперчувствительность» шире, чем «лекарственная аллергия», и включает, помимо специфического иммунного ответа на комплекс лекарство(гаптен)-носитель [37] также непосредственные взаимодействия лекарственных средств с рецепторами на Т-лимфоцитах и/или тучных клетках и базофилах [52].

Согласно Международному Консенсусу по лекарственной аллергии 2014 года [24], реакции РЛГ встречаются более чем у 7% людей в популяции. Эпидемиологические данные о распространенности РЛГ в нашей стране и мире носят ограниченный характер в силу разных причин. В ряде случаев реакции на лекарственные средства не документируются в медицинских картах, несмотря на то, что такое указание является профилактикой повторной аллергической реакции, что отражено в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению лекарственной аллергии [3]. Часто РЛГ отмечаются со слов пациента, что не всегда носит доказательный характер.

Свойствами вызывать РЛГ обладают многие лекарственные средства, включая антибиотики,

противосудорожные средства, анестетики, нейромышечные блокаторы, химиотерапевтические препараты и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [17]. Множественная лекарственная непереносимость возникает у 6% пациентов с тяжелыми реакциями на лекарственные средства [11].

Наибольшую угрозу для жизни несет анафилаксия – выраженная и очень быстрая реакция организма, в некоторых случаях приводящая к летальному исходу. По данным австралийских коллег, интраоперационная анафилаксия наиболее часто вызывается нейромышечными блокаторами и ассоциирована со смертностью от 3,5% до 10% [57]. Другие лекарственные препараты, вызывающие анафилаксию, – это главным образом антибиотики (чаще всего амоксициллин), НПВС, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты и вакцины [56].

Постоянный рост частоты встречаемости реакций гиперчувствительности на лекарственные препараты, как и аллергической сенсibilизации населения в целом [15], наблюдается во всем мире и вызывает тревогу у врачей всех специальностей. Отражением значительного внимания к данной проблеме служит тот факт, что в МКБ-11, которая рекомендована к использованию с 1 января 2022 г., будет подраздел Drug hypersensitivity «Лекарственная гиперчувствительность».

Персонализированная медицина в области алергологии/иммунологии

Персонализированная медицина – новый подход к профилактике и лечению заболеваний, который учитывает индивидуальный генетический профиль, фенотипические, биологические, физиологические особенности пациента.

Проблемы диагностики для профилактики и лечения реакций гиперчувствительности обусловлены тем, что, с одной стороны, схожие клинические проявления могут иметь в основе различные патогенетические механизмы, а с другой стороны, клинические симптомы, ответ на терапию и исход заболевания значительно зависят от особенностей состояния пациента. Наличие острых и хронических соматических и психических заболеваний человека, необходимая в связи с этим терапия, генотипическое и фенотипическое разнообразие в популяции, особенности образа жизни людей, включая питание, физическую активность, наличие вредных привычек – все это вносит вклад в интенсивность и длительность индивидуальной клинической симптоматики и должно приниматься во внимание при назначении специфической терапии.

Впервые в GINA-2014 прозвучало указание на то, что бронхиальная астма – гетерогенное заболевание. Разделение ее на фенотипы и эндотипы позволило достичь позитивных результатов при назначении, например, антицитокиновой биоло-

гической терапии [2], что привело к ее выраженной эффективности.

На основании достижений персонализированной медицины Европейская академия аллергии и клинической иммунологии ЕААСI совместно с Американской академией аллергии, астмы и иммунологии ААААI в 2017 году выработала концепцию о фенотипах и эндотипах аллергических реакций [45], что открыло возможности для персонализированной терапии, в том числе и пациентов с лекарственной гиперчувствительностью.

Фенотипы при реакциях лекарственной гиперчувствительности

Согласно концепции 2017 года [45], в случае реакций на лекарственные средства на основании схожих клинических характеристик предлагается выделить два фенотипа – с немедленным (1-6 часов) и замедленным (более 6 часов) началом заболевания.

При первом фенотипе наблюдаются кожные, респираторные, гастроинтестинальные симптомы, а также анафилактические реакции. Механизмы, вовлеченные в эти реакции, опосредуются не только иммуноглобулином класса E (IgE) и другими составляющими иммунных реакций, но включают прямое воздействие на тучные клетки и базофилы через рецепторы к анафилотоксинам C3a и C5a, рецептор MRGPRX2 (Mas-related G-protein-coupled receptor X2), а также ингибирование циклооксигеназы 1. В современной концепции лекарственной гиперчувствительности таким образом нет противопоставления иммунных (опосредованных иммунокомпетентными клетками и их продуктами) и неиммунных механизмов, в отличие от более ранних рекомендаций [34]. Взаимодополняемость различных механизмов гиперчувствительности способствует лучшему пониманию разнообразной клинической симптоматики. Понятие «псевдоаллергии», как описание неспецифических, не опосредованных рецепторами и менее серьезных реакций по сравнению с «настоящей» аллергией, видимо, остается в прошлом, хотя существует и альтернативное мнение [70].

Второе значительное отличие новой концепции от предыдущих, опирающихся исключительно на постулаты классификации Gell и Coombs 1968 года [20] – это допущение возможности развития IgE-зависимой реакции не только при повторном использовании лекарственного средства, но и при первом применении, что доказано для гиперчувствительности к таксанам у пациентов с онкопатологией, осложненной атопией [51].

Клинические проявления при втором фенотипе РЛГ предлагается разделить на реакции с изолированным поражением одного органа (например кожи) или системным поражением нескольких органов, включающим нарушения в

функционировании желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, органов дыхания и кровообращения, мочеполовой и нервной систем, а также кроветворения [45]. В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению лекарственной аллергии [3] дан подробный перечень лекарственных средств, вызывающих те или иные повреждения органов. Предполагаемыми патогенетическими механизмами замедленных реакций могут быть участие специфических Т-клеток, а также молекулярная мимикрия между антигеном вируса, предварительной инфицировавшим организм, и лекарственным средством при текущем воздействии [67].

Эндоины при реакциях лекарственной гиперчувствительности

Согласно концепции 2017 года [45], выделяют несколько эндотипов реакций на лекарства, а именно, 4 типа по классификации Gell и Coombs [20], фармакологические взаимодействия согласно гипотезе Pichler [52], включая генетическую предрасположенность, а также непосредственную рецепторную активацию эффекторных клеток.

Как известно, 1-й тип по классификации Gell и Coombs – анафилактический с участием IgE, тучных клеток, базофилов с клиническими симптомами от крапивницы до анафилаксии. Постулировано образование эпитоп-специфического к лекарственному средству IgE в результате взаимодействий между лекарством, дендритной клеткой, Т-лимфоцитами 2-го типа иммунного ответа и плазмочитами, синтезирующими IgE.

При 2-м типе – цитотоксическом – в повреждении тканей показано участие антител классов IgG и IgM, фиксированных на мембране клетки и вызывающих цитотоксические клеточные реакции, в которых задействованы моноциты и нейтрофилы. Примером может служить лекарственная гемолитическая анемия.

При 3-м типе – иммунокомплексном – постулировано участие антител классов IgG и IgM в составе свободно циркулирующих в крови иммунных комплексов. При этом повреждение тканей обусловлено, главным образом, присоединением к иммунному комплексу факторов системы комплекса, например, при сывороточной болезни.

4-й тип – гиперчувствительность замедленного типа – опосредуется участием сенсibilизированных аллергеном лимфоцитов разных субпопуляций и характеризуется более длительным временем от воздействия аллергена до развития клинической симптоматики. По этому типу развиваются контактный дерматит и отсроченная макулопапулезная сыпь.

По 1-му типу протекают реакции на пенициллины, цефалоспорины, НПВС и др., по 2-3-му типу – на многие антибиотики, сыворотки, вакцины, анестетики и др., 4-й тип характерен для реакций на сульфаниламидные антибиоти-

ки, местные анестетики, металлы и их соединения [3].

Согласно постулатам Gell и Coombs [20], лекарства являются гаптенами, имеют способность ковалентно соединяться со свободными белками плазмы (особенно модифицированными в результате воспалительной реакции в организме) или мембрано-ассоциированными белками с образованием нового антигена (аллергена). Они проходят процессинг, презентуются антигенпредставляющими клетками вместе с нерестриктированными молекулами HLA (Human Leucocyte Antigen) человека Т- и В-лимфоцитам для запуска иммунного ответа. Авторами постулировано, что первое взаимодействие вызывает только сенсibilизацию, а при повторном происходит эффекторная фаза реакции с клиническими проявлениями.

Поскольку не все особенности иммунного ответа можно было объяснить с точки зрения классификации Gell и Coombs, в 2006 году W.J. Pichler была предложена фармаколого-иммунная концепция (p-i) [52], в которой главными действующими участниками были Т-лимфоциты. При этом постулировано, что лекарства не будут проявлять себя как гаптены. Препараты будут нековалентно с помощью слабых водородных, электростатических связей, Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий соединяться с иммунными рецепторами – рестриктированными молекулами HLA и/или Т-клеточными рецепторами (TCR) без образования нового антигена (аллергена). Эффекторная фаза наступает очень быстро, потому что нет процессинга и презентации антигена для запуска иммунного ответа, а происходит прямая активация Т-клеток, секреция цитокинов, усиление пролиферации. Последствия зависят от локализации сайта связывания на молекуле-мишени, силы связи, предсуществующей активации Т-лимфоцитов (чем выше активация клеток, тем ниже порог, требующийся для запуска реакции гиперчувствительности), что укладывается в гетерогенность иммунного ответа с точки зрения персонализированного подхода в медицине.

Примером p-i-взаимодействия лекарственного препарата и Т-клеточного рецептора является реакция на сульфаметоксазол, вызывающая специфический Т-клеточный ответ, который приводит к различным путям активации Т-клеток [65].

Некоторые из фармаколого-иммунных взаимодействий происходят только у носителей определенных аллелей генов главного комплекса гистосовместимости человека и могут привести к клинически тяжелым реакциям. Показаны возможности взаимодействия противовирусного препарата абакавир с F-карманом HLA B*57:01 [47], который встречается у 5% европейского населения, карбамазепина – с HLA B*15:02 у азиатских народов с развитием синдро-

ма Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза [19], а также аллопуринола с HLA В*5801 [69] с разнообразной клинической симптоматикой.

Следующий эндотип – влияние лекарств напрямую на эффекторные клетки и сигнальные каскады без первичной сенсibilизации и очень быстро, что ранее классифицировалось как «псевдоаллергия».

Показано, что препараты, вызывающие выраженный синтез анафилотоксинов С3а и С5а через свои рецепторы вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов, например, это показано на таксанов наряду с IgE-опосредованными реакциями [63].

В экспериментальных исследованиях доказано, что опиаты, в частности кодеин, вызывают дегрануляцию и хемокиновую продукцию тучных клеток человека через активацию протеинкиназы А и фосфоинозитол-3 киназы [60].

НПВС блокируют циклооксигеназную активность, увеличивают синтез лейкотриенов, что клинически манифестирует бронхоспазмом, астмой, крапивницей [18].

Многие лекарства с катионными группами, содержащие мотивы TNF α , такие как нейропептиды, β -дефенсин-3, антагонист В2 рецептора брадикинина икатибант, а также хинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин), нейромышечные блокаторы через рецептор MRGPRX2 стимулируют высвобождение гистамина из активированных тучных клеток и базофилов, вызывая крапивницу и анафилаксию [44, 66].

Обследование пациентов с подозрением на лекарственную гиперчувствительность

Для оптимизации терапии и предупреждения повторных реакций пациентам с лекарственной гиперчувствительностью необходима качественная диагностика. В настоящий момент постулировано, что основанием для постановки диагноза лекарственной гиперчувствительности являются данные анамнеза и физикальное обследование, в дополнение к которым возможно использование провокационных тестов *in vivo*, теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) по А.Д. Адо, кожного тестирования, а также лабораторных методов исследования [3, 15].

Несмотря на то, что провокационное тестирование является «золотым стандартом» подтверждения сенсibilизации, из-за значительного риска выраженных побочных реакций оно применяется редко [4].

Кожные тесты являются надежным и экономичным инструментом в том случае, если анамнез указывает на возможность IgE-зависимых реакций [5, 15]. Для идентификации РЛГ обычно используют внутрикожное тестирование. Существует множество ограничений для данного вида подтверждения сенсibilизации – выраженная острота и тяжесть клинических проявлений,

прием глюкокортикостероидов, кромонов, антигистаминных препаратов, антидепрессантов, повреждение кожных покровов и др. [1]. При высокой специфичности – до 95%, показанной, например, для реакций на тиопентал, пропофол, кетамин, чувствительность выявления сенсibilизации невелика [14], вероятно, в связи с множеством патогенетических механизмов лекарственной гиперчувствительности, среди которых IgE-опосредованный не является доминирующим. Утвержденный протокол кожного тестирования в настоящее время доступен только для пенициллина и бета-лактамов [15].

Патч-тестирование с нанесением лекарственных аллергенов на кожу может быть использовано для выявления лекарств, вызывающих контактный дерматит и другие реакции IV типа, при этом отрицательный результат не исключает наличия сенсibilизации [7].

Лабораторные методы диагностики сенсibilизации к лекарственным препаратам

Предложены различные лабораторные тесты для подтверждения клинически выраженных РЛГ и предсказания отсутствия реакций на препараты до их применения, что имеет высокое клиническое значение.

Среди лабораторных методов подтверждения сенсibilизации выделяют неспецифические и специфические тесты. Оценка диаминооксидазы, проведение прямой и непрямой пробы Кумбса, подсчет циркулирующих иммунных комплексов и определение компонентов комплемента, хотя и обсуждаются в литературе [15], но ввиду отсутствия стандартизации в широкую клиническую практику не вошли.

Среди неспецифических методов наибольшее клиническое значение показано для определения уровня триптазы в периферической крови. Повышенные уровни триптазы в сыворотке указывают на активацию тучных клеток и базофилов как через IgE-зависимые, так и IgE-неопосредованные механизмы. Показано для пациентов с тяжелыми реакциями гиперчувствительности при проведении общей анестезии [9], что в первом случае уровень триптазы приблизительно в 2 раза выше (9 и 4 мкг/л). Выявлена связь уровня триптазы с тяжестью анафилактической реакции, в том числе гипотензии, но при этом подчеркивается, что у значительного количества пациентов с анафилаксией (не менее 36% в данном исследовании) уровень триптазы в остром периоде оставался невысоким [58], что значительно снижает чувствительность метода. Диагностика анафилактических реакций с использованием триптазы основана на двойной оценке ее уровня – на фоне остроты РЛГ в течение 15 минут – 3 часов после реакции и при ее разрешении для сравнения с базовым уровнем [15]. Измерение уровня триптазы может быть наиболее полезно в случаях, когда клинические признаки активации тучных клеток

и базофилов стерты в результате премедикации антигистаминными препаратами или глюкокортикоидными.

Среди специфических методов лабораторной диагностики, помимо генетического тестирования, следует рассмотреть измерение уровня специфических IgE к лекарствам, методы, оценивающие активацию Т-лимфоцитов, а также тест активации базофилов.

Для оценки генетической предрасположенности к РЛГ на абакавир необходимо исключить у пациента наличие HLA B*57:01, на карбамазепин — HLA B*15:02, на аллопуринол — HLA B*58:01, что обсуждалось выше. Генетическое тестирование также важно для проблемы множественной лекарственной непереносимости, т.к. показана возможность РЛГ в результате связывания ламотриджина и фенитоина с белком, кодирующимся тем же аллелем HLA B*15:02, у пациентов с реакцией на карбамазепин [33].

Анализ специфических IgE к пищевым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам является самым часто используемым и полезным тестом *in vitro*, но для оценки сенсибилизации к лекарственным препаратам его чувствительность невелика [5] и даже при использовании эталонной технологии ImmunoCAP вариабельна в зависимости от препарата [42]. В обзоре С. Mayorca и соавт. [42] на основании анализа 185 литературных источников приводятся следующие данные — чувствительность определения сенсибилизации к бета лактамам 0-50%, к рокуронию 83-92%, к морфину 78-84%, к суксаметонию 44%. В недавно опубликованной работе корейских исследователей [50] продемонстрированы 100%-ные специфичность и чувствительность самостоятельно изготовленной на платформе ImmunoCAP тест-системы для подтверждения анафилаксии к цетуксимабу. У всех 4 пациентов с анафилаксией были положительные кожные пробы, уровень IgE к искомому препарату был более 0,35кЕА/л. Вероятно, этот высокопозитивный результат обусловлен значительным перекрестным сходством цетуксимаба с Alpha-gal молекулой (ImmunoCAP код o215, бычий тиреоглобулин) и аллергеном Beef (ImmunoCAP код f27, красное мясо), для которых у данной когорты пациентов получены идентичные положительные результаты sIgE. По мнению экспертов, опубликовавших в 2020 году практическое руководство по оценке и лечению лекарственной гиперчувствительности [15], коммерческие тесты, измеряющие специфические IgE к лекарствам, редко играют решающую роль в оценке и ведении пациентов. Помимо небольшого количества доступных реагентов главным ограничением данного метода диагностики является тот факт, что лекарственная аллергия не всегда IgE-опосредована. Как было рассмотрено выше, указывается на множество других механизмов возникновения РЛГ.

Для освещения полноты картины следует упомянуть методы, оценивающие пролиферативную либо секреторную активность Т-лимфоцитов, участие которых в некоторых РЛГ несомненно. После инкубации с испытуемым препаратом возможно оценить увеличение пролиферации аллерген-специфичных лимфоцитов на основе анализа клеток в разных фазах клеточного цикла по инкорпорации тимидина или с использованием красителей ДНК методом проточной цитометрии. Данный тест полностью не стандартизован, его рекомендуют проводить в экспертных лабораториях, потому что результат значительно зависит от условий проведения теста, наличия специфического оборудования и квалификации персонала. Например, было показано, что для достижения лучших результатов пролиферативный тест у пациентов с макуло-папулезной экзантемой и синдромом Стивенса—Джонсона необходимо проводить в острой фазе реакции, а при DRESS-синдроме на стадии восстановления [35]. При аллергии на бета-лактамы чувствительность теста трансформации лимфоцитов была 62% [39].

В исследовании Daubner В. и соавт. [22] у всех 7 обследованных пациентов с множественной лекарственной непереносимостью через несколько лет после развития клинических симптомов РЛГ в пролиферативном тесте были выявлены специфичные к препаратам Т-лимфоциты, находящиеся во фракции активированных клеток CD3⁺CD38⁺PD1⁺. Длительная годами активация аллерген-специфичных лимфоцитов снижает порог для возникновения новых реакций лекарственной гиперчувствительности и приводит к множественной лекарственной непереносимости.

Рекомендовано исследовать пролиферативный потенциал клеток через 6-7 суток [53]. Для сокращения времени проведения теста вместо оценки пролиферации аллерген-сенсибилизированных лимфоцитов возможно определение экспрессии на клетках активационных маркеров CD69, CD25, HLA DR, CD71 на 2-е сутки после взаимодействия *in vitro* лекарственного препарата и лимфоцитов крови [8]. Показана хорошая сходимость результатов обоих методов [54].

Для оценки секреторного потенциала лимфоцитов периферической крови после инкубации с причинно-значимым аллергеном предложено определение в супернатантах клеточных культур различных цитокинов (интерферон γ , интерлейкины 2, 5, 13) [38], но клиническая эффективность данного метода неясна.

В заключении обзора лабораторных методов оценки сенсибилизации пациентов к лекарственным средствам необходимо более подробно рассмотреть клиническую эффективность относительно нового теста активации базофилов (БАТ). Он является функциональным и основан на детекции активированных аллергеном *in vitro*

базофильных гранулоцитов [1, 29, 30]. Этот тест сочетает в себе как безопасность для пациента, поскольку лабораторная оценка проводится вне организма, так и преимущества провокационных проб для оценки взаимодействия возможного аллергена и клеток-эффекторов аллергического воспаления, но осуществляемые *in vitro*.

Базофилы являются аналогами тканевых тучных клеток, имеют схожий репертуар поверхностных рецепторов и внутриклеточных медиаторов аллергического воспаления [1]. Одним из преимуществ данного теста является то, что с его помощью можно выявить причинно-значимый аллерген независимо от механизма развития гиперчувствительности, потому что пути активации базофилов разнообразны. Главным механизмом, приводящим к дегрануляции клеток, служит перекрестное связывание аллергена с комплексом высокоаффинного рецептора к IgE и молекулы IgE на поверхности клетки. Существует возможность активации базофилов через связывание аллергена с комплексом IgG и рецептора FcγRIII, IgD с его рецептором, через рецепторы к компонентам комплемента (CD21/C3d, CD88/C5a) и Toll-like рецепторы [46], а также через рецептор MRGPRX2 [44, 66].

Во-вторых, в этом тесте можно выявлять сенсibilлизацию практически к любому полному лекарственному препарату, а не только к основному действующему веществу, как это предлагается с использованием тест-систем для определения sIgE. Известно, что сенсibilлизация возможна помимо основного действующего вещества и на другие составляющие, входящие в готовое лекарственное средство [43]. В отличие от кожных тестов, снижение чувствительности теста активации базофилов при приеме кромонов, антигистаминных препаратов, антидепрессантов не происходит. Состояние кожных покровов также не влияет на результаты БАТ. Относительным противопоказанием является прием глюкокортикостероидов.

Важное клиническое значение теста активации базофилов показано для диагностики реакций гиперчувствительности к бета-лактамам и не-беталактамным антибиотикам [28, 64], йодсодержащим рентгеноконтрастным веществам [50], ингибиторам протонной помпы [36], противопроtoзойным препаратам [10], суггаммедексу [31], триметоприму [55], ортофталевому альдегиду [62], противоопухолевым препаратам [48] и др.

Специфичность БАТ для большинства лекарственных препаратов составляет 90-100%, чувствительность ниже и сильно различается в зависимости от лекарственного средства. Для выявления РЛГ на метронидазол чувствительность БАТ составила 71,4%, на орнидазол 83,3%, при этом показатель для кожных проб составил 33,3% и 16,6% соответственно [10]. 75% пациентов с

клиническими проявлениями РЛГ на различные антибиотики имели положительный результат в БАТ, при этом у всех 5 пациентов с тяжелой анафилаксией была подтверждена реакция в БАТ, а кожные тесты были положительны только у 3 человек [64]. Чувствительность подтверждения анафилаксии на суггаммедекс в БАТ составила 88% [31]. В работе Laguna и соавт. [36] указывается на схожую чувствительность выявления сенсibilлизации к омепразолу для БАТ (73,8%) и кожных тестов (66,7%), но при этом тест активации базофилов был позитивным у 57% пациентов с негативными кожными пробами. Чувствительность выявления РЛГ при комбинации обоих методов составила 86%. При оценке сенсibilлизации к нейромышечным блокаторам БАТ не показал лучшей специфичности по сравнению с кожным тестированием [25], но большинство других авторов приходят к мнению, что использование теста активации базофилов *in vitro* полезно и может значительно сократить необходимость проведения провокационного тестирования, которое несет опасность для пациентов с клинически выраженными реакциями на разнообразные лекарственные средства [28, 40, 62].

Особая роль теста активации базофилов показана для диагностики сенсibilлизации у пациентов с тяжелыми реакциями, которым невозможно применить кожное и провокационное тестирование, а также в том случае, если механизм лекарственной гиперчувствительности не опосредован IgE [16].

Иммунная регуляция при лекарственной гиперчувствительности

Несмотря на то, что некоторые механизмы взаимодействия лекарственных средств и живых организмов уже имеют доказательную базу, продолжается изучение как следующих возможных мишеней такого взаимодействия, так и регуляции иммунного ответа в целом. Для понимания патогенеза аллергических реакций важно, с одной стороны, знание иммунных и неиммунных механизмов, каким образом лекарство вызывает повреждение тканей, а с другой стороны, как иммунная система самостоятельно либо при помощи терапевтических воздействий стремится ограничить гиперактивацию аллергического воспаления.

Многими исследователями признается ключевым фактором в развитии аллергического воспаления нарушение регуляции — одной из основополагающих функций иммунной системы [2].

Выявление в последние годы регуляторных клеток среди всех популяций лимфоцитов (Т-, В- и НК-клетки) подтверждает сложный и многообразный характер иммунных взаимодействий при различной, в том числе аллергической патологии.

Постулировано [12], что Т-регуляторные клетки способны ингибировать иммунный ответ 2-го типа, характерный для аллергических заболе-

ваний. Они негативно влияют на Т-лимфоциты 2-го типа, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, В-лимфоциты, синтезирующие IgE, при этом индуцируя толерогенные дендритные клетки, регуляторные В-клетки и В-лимфоциты, синтезирующие IgG4. Показано [32], например, что дисбаланс эффекторных и регуляторных лимфоцитов вносит вклад в патогенез воспаления при астме и аллергическом рините у детей. Но, например, у пациентов с РЛГ, в том числе с множественной лекарственной непереносимостью, Daubner В. и соавт. [22] не выявил функциональной недостаточности общего пула Т-регуляторных клеток CD4⁺CD25^{bright}FoxP3⁺, что, возможно, связано именно с оценкой всей популяции Т-регуляторных лимфоцитов в целом.

Описаны [12, 68] как минимум 7 подмножеств регуляторных клеток только среди Т-лимфоцитов – естественные (nTreg), индуцибельные (iTreg), индуцибельные костимулирующие (ICOS + Tregs), Tr1, CD8 + Treg, продуцирующие интерлейкин 17 Treg и фолликулярные регуляторные Т-хелперы. Предполагают, что отдельные популяции могут участвовать в сдерживании аллергического воспаления.

Нарушенное соотношение фолликулярных эффекторных Т-хелперов и фолликулярных регуляторных Т-хелперов, вызванное избыточной активацией первых и дефицитом вторых, может представлять собой общий признак аллергических заболеваний [68].

Активно исследуется роль регуляторных клеток в процессе десенсибилизации организма в результате аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [49]. АСИТ является единственной патогенетически обоснованной терапией при большинстве аллергических заболеваний, обеспечивающей длительный положительный эффект. Несмотря на то, что нет полного понимания механизмов АСИТ, показано, что регуляторные клетки вносят вклад в ее эффективность. Например, у пациентов с поллинозом при подкожном проведении АСИТ выявлено повышение Tr1-регуляторных и В-регуляторных клеток по сравнению с пациентами без терапии [41]. Аналогично АСИТ, существует практика достижения толерантности к лекарствам с помощью процедуры десенсибилизации, которая способна вызвать временное гипоактивное состояние путем введения необходимого препарата от субоптимальных концентраций до требуемой дозировки [23]. Увеличение Т-регуляторных клеток в периферической крови описано у пациента с нефротическим синдромом на фоне успешной процедуры десенсибилизации к ритуксимабу [6].

Роль регуляторных клеток заключается в синтезе иммунорегуляторных и иммуносупрессорных цитокинов, а именно трансформирующего

ростового фактора β, интерлейкинов 10, 27, 35, 37 [13]. Эти цитокины ограничивают избыточное воспаление и предотвращают повреждение тканей, тем самым сглаживая тяжесть клинических проявлений.

Возможно, при нарушении регуляции воспалительной реакции латентная сенсибилизация манифестирует клиническими проявлениями аллергической реакции. Продолжается поиск новых терапевтических воздействий, направленных на коррекцию избыточного воспаления, помимо использования глюкокортикостероидных препаратов и других лекарств с иммуносупрессивными свойствами.

Существуют экспериментальные и клинические данные о позитивном влиянии на аллергическое воспаление низкоуровневой лазерной терапии. Например, в работе Silva V.R. и соавт. [61] в результате облучения кожи мышей с аллергической астмой наблюдали снижение гиперреактивности бронхов, уменьшение эозинофилов и эотоксина в легких, цитокинов 2-го типа иммунного ответа через изменение экспрессии в легочной ткани фактора STAT-6. Дополнительно было показано противовоспалительное действие лазерной терапии при индукции аллергического воспаления окислительным стрессом [21]. В бронхоальвеолярном лаваже мышей после облучения снижались уровни хемокинов, RANTES, CCL3, CCL8, эотоксина и нормализовались уровни антиоксидантов. При проведении лазерной акупунктуры у пациентов с бронхиальной астмой наблюдали значительное улучшение клинических симптомов согласно контрольному опроснику и снижение в конденсате выдыхаемого воздуха маркера окислительного стресса 8-изопростана [27]. Возможно, в будущем лазерную терапию можно будет использовать и для купирования аллергического воспаления у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью.

Заключение

На протяжении последних лет происходят позитивные изменения в понимании механизмов лекарственной гиперчувствительности. Выделение фенотипов и эндотипов РЛГ, несомненно, будет полезно для определения тактики ведения пациентов, что приведет к персонализированной эффективной терапии.

В настоящий момент тактика ведения пациентов включает немедленную отмену предполагаемого причинно-значимого лекарственного средства и перекрестно-реагирующих лекарств. В зависимости от клинических проявлений аллергической реакции назначается лечение. В условиях стационара возможно проведение десенсибилизации врачом – аллергологом-иммунологом [3]. Дополнительно необходимо купировать очаги хронической инфекции для снижения

общего воспалительного характера иммунного ответа.

Для определения причинно-значимого лекарственного средства помимо анамнестических данных, физикального осмотра и тестов *in vivo* должны применяться наиболее чувствительные и специфичные методы лабораторной диагностики. Одним из лучших в настоящее время признан тест активации базофилов *in vitro*.

Понимание механизмов нормализации нарушенной регуляторной функции иммунной системы и возникновения толерантности при участии регуляторных лимфоцитов в процессе десенсибилизирующей терапии откроет новые стратегии лечения, направленные в том числе и на модулирование функций регуляторных клеток для достижения контроля над реакциями лекарственной гиперчувствительности.

Список литературы / References

1. Бычкова Н.В. Активация базофилов: теоретические аспекты и применение в диагностике аллергических заболеваний // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 481-494. [Bychkova N.V. Basophil activation: theoretical aspects and use in the diagnosis of allergic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 481-494. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-BAT-2174.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение», 2021. № 1. С. 32-37. [Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal "Meditsinskoe obozrenie" = Russian Medical Inquiry*, 2021, Vol. 5, no. 1, pp. 32-37. (In Russ.)]
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 190-213. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of drug allergy. Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.] Moscow: GEOTAR-Media, 2019, pp. 190-213.
4. Aberer W, Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P, Fernandez J, Brockow K., Pichler W.J., Demoly P; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, 2003, Vol. 58, no. 9, pp. 854-863.
5. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., Caraballo L., Villa E., Ebisawa M., Passalacqua G., Savi E., Ebo D., Gómez R.M., Luengo Sánchez O., Oppenheimer J.J., Jensen-Jarolim E., Fischer D.A., Haahtela T., Antila M., Bousquet J.J., Cardona V., Chiang W.C., Demoly P.M., DuBuske L.M., Ferrer Puga M., Gerth van Wijk R., González Díaz S.N., Gonzalez-Estrada A., Jares E., Kalpaklioglu A.F., Kase Tanno L., Kowalski M.L., Ledford D.K., Monge Ortega O.P., Morais Almeida M., Pfaar O., Poulsen L.K., Pawankar R., Renz H.E., Romano A.G., Rosário Filho N.A., Rosenwasser L., Sánchez Borges M.A., Scala E., Senna G.E., Sisul J.C., Tang M.L.K., Thong B.Y., Valenta R., Wood R.A., Zuberbier T. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*, 2020, Vol. 13, no. 2, 100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
6. Aydogan M., Yoluglu N., Gacar G., Uyan Z.S., Eser I., Karaoz E. Successful rapid rituximab desensitization in an adolescent patient with nephrotic syndrome: Increase in number of Treg cells after desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, no. 2, pp. 478-480.
7. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2014, Vol. 14, no. 6, 442. doi: 10.1007/s11882-014-0442-8.
8. Beeler A., Pichler W.J. *In vitro* tests of T-cell-mediated drug hypersensitivity. Drug hypersensitivity. Basel, Karger, 2007, pp. 380-390.
9. Berroa F., Lafuente A., Javaloyes G., Ferrer M., Moncada R., Goikoetxea M.J., Urbain C.M., Sanz M.L., Gastaminza G. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of perianaesthetic hypersensitivity reactions. *Clin. Exp. Allergy*, 2014, Vol. 44, no. 2, pp. 270-277.
10. Beyaz Ş., Akdeniz N., Yılmaz A., Demir S., Öztıp N., Çolakoğlu B., Büyüköztürk S., Deniz G., Gelincik A. Diagnostic workup including CD203c-based basophil activation test in immediate hypersensitivity due to metronidazole and ornidazole and evaluation of cross-reactivity in between. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 3, pp. 842-852.
11. Blumenthal K.G., Li Y., Acker W.W., Chang Y., Banerji A., Ghaznavi S., Camargo C.A. Jr., Zhou L. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: Epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy*, 2018, Vol. 73, no. 10, pp. 2012-2023.
12. Boonpiyathad T., Sözüner Z.C., Akdis M., Akdis C.A. The role of Treg cell subsets in allergic disease. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 38, no. 3, pp. 139-149.
13. Branchett W., Lloyd C. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol.*, 2019, Vol. 12, no. 3, pp. 589-600.
14. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Bilo M.B., Bircher A., Blanca M., Bonadonna B., Campi P., Castro E., Cernadas J.R., Chiriac A.M., Demoly P., Grosber M., Gooi J., Lombardo C., Mertes P.M., Mosbech H., Nasser S., Pagani M., Ring J., Romano A., Scherer K., Schnyder B., Testi S., Torres M., Trautmann A., Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 6, pp. 702-712.
15. Broyles A.D., Banerji A., Castells M. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: general concepts. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, Vol. 8, no. 9S, pp. S3-S15.

16. Campos L., Galvão V.R., Kalil J., Castells M., Giavina-Bianchi P. BAT in the diagnosis of drug allergy: a novel tool in clinical daily practice? *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2019, Vol. 19, no. 4, 20. doi: 10.1007/s11882-019-0852-8.
17. Chen C.B., Abe R., Pan R.Y., Wang C.W., Hung S.I., Tsai Y.G., Chung W.H. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. *J. Immunol. Res.*, 2018, Vol. 2018, 6431694. doi: 10.1155/2018/6431694
18. Choi J.H., Kim M.A., Park H.S. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 1-6.
19. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsieh M.S., Yang L.C., Ho H.C., Wu J.Y., Chen Y.T. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 2004, Vol. 428, no. 6982, 486. doi: 10.1038/428486a.
20. Coombs P.R., Gell P.G. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell, R.R., Ed., *Clinical Aspects of Immunology*, Oxford University Press, 1968, Oxford, pp. 575-596.
21. Costa Carvalho J.L., de Brito A.A., de Oliveira A.P., de Castro Faria Neto H.C., Pereira T.M., de Carvalho R.A., Anatriello E., Aimbire F. The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation. *J. Biophotonics*, 2016, Vol. 9, no. 11-12, pp. 1208-1221.
22. Daubner B., Groux-Keller M., Hausmann O.V., Kawabata T., Naisbitt D.J., Park B.K., Wendland T., Lerch M., Pichler W.J. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced *in vivo* activation of drug-specific T cells. *Allergy*, 2012, Vol. 67, no. 1, pp. 58-66.
23. de Las Vecillas Sánchez L., Alenazy L.A., Garcia-Neuer M., Castells M.C. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 6, 1316. doi: 10.3390/ijms18061316.
24. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., Castells M., Chiriac A.M., Greenberger P.A., Khan D.A., Lang D.M., Park H.S., Pichler W., Sanchez-Borges M., Shiohara T., Thong B.Y. International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014, Vol. 69, no. 4, pp. 420-437.
25. Dewachter P., Chollet-Martin S., Mouton-Faivre C., de Chaisemartin L., Nicaise-Roland P. Comparison of basophil activation test and skin testing performances in NMBA allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2018, Vol. 6, no. 5, pp. 1681-1689.
26. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, Vol. 356, no. 9237, pp. 1255-1259.
27. Elsheikh M.S., Mohamed N.H., Alsharkawy A.A.A. Improvement of asthma control after laser acupuncture and its impact on exhaled 8-isoprostane as an oxidative biomarker in chronic bronchial asthma. *Respir. Med.*, 2019, Vol. 156, pp. 15-19.
28. Fernandez T.D., Mayorga C., Salas M., Barrionuevo E., Posadas T., Ariza A., Laguna J.J., Moreno E., Torres M.J., Doña I., Montañez M.I. Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2017, Vol. 10, no. 6, pp. 671-683.
29. Hemmings O., Kwok M., McKendry R., Santos A.F. Basophil activation test: old and new applications in allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2018, Vol. 18, no. 12, 77. doi: 10.1007/s11882-018-0831-5. Erratum in: *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2019, Vol. 19, no. 12, 58. doi: 10.1007/s11882-018-0831-5.
30. Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo D.G., Sabato V., Sanz M.L., Pecaric-Petkovic T., Patil S.U., Hausmann O.V., Shreffler W.G., Korosec P., Knol E.F. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*, 2015, Vol. 70, no. 11, pp. 1393-1405.
31. Horiuchi T., Yokohama A., Orihara M., Tomita Y., Tomioka A., Yoshida N., Takahashi K., Saito S., Takazawa T. Usefulness of basophil activation tests for diagnosis of sugammadex-induced anaphylaxis. *Anesth. Analg.*, 2018, Vol. 126, no. 5, pp. 1509-1516.
32. Huang F., Yin J.N., Wang H.B., Liu S.Y., Li Y.N. Association of imbalance of effector T cells and regulatory cells with the severity of asthma and allergic rhinitis in children. *Allergy Asthma Proc.*, 2017, Vol. 38, no. 6, pp. 70-77.
33. Hung S.I., Chung W.H., Liu Z.S., Chen C.H., Hsieh M.S., Hui R.C., Chu C.Y., Chen Y.T. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics*, 2010, Vol. 11, no. 3, pp. 349-356.
34. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., Kowalski M.L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wüthrich B. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, Vol. 56, no. 9, pp. 813-824.
35. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y., Takahashi R., Shiohara T. 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, no. 12, pp. 1439-1444.
36. Laguna J.J., Bogas G., Salas M., Mayorga C., Dionicio J., Gonzalez-Mendiola R., Ariza A., Fernández-Santamaría R., Olazabal I., Doña I., Fernandez T.D., Torres M.J. The basophil activation test can be of value for diagnosing immediate allergic reactions to omeprazole. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2018, Vol. 6, no. 5, pp. 1628-1636.e2.
37. Landsteiner K. Über heterogenetisches Hapten und Antigen. *Biochemische Zeitschrift*, Band, 1921, Vol. 119, pp. 294-306.
38. Lochmatter P., Beeler A., Kawabata T.T., Gerber B.O., Pichler W.J. Drug-specific *in vitro* release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*, 2009, Vol. 64, no. 9, pp. 1269-1278.

39. Luque I., Leyva L., José Torres M., Rosal M., Mayorga C., Segura J.M., Blanca M., Juárez C. *In vitro* T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy*, 2001, Vol. 56, no. 7, pp. 611-618.
40. Marraccini P., Pignatti P., Alcama A.D.A., Salimbeni R., Consonni D. Basophil activation test application in drug hypersensitivity diagnosis: an empirical approach. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 177, no. 2, pp. 160-166.
41. Matsuda M., Terada T., Tsujimoto N., Morie Y., Ishida T., Takahashi H., Hamaguchi J., Tabuchi Y., Doi K., Noro K., Kikuoka Y., Omura S., Yoshida T., Ayani Y., Suzuki M., Ichihara T., Inaka Y., Inui T., Kawata R., Nabe T. Regulatory T and B cells in peripheral blood of subcutaneous immunotherapy-treated Japanese cedar pollinosis patients. *Immunotherapy*, 2019, Vol. 11, no. 6, pp. 473-482.
42. Mayorga C., Celik G., Rouzair P., Whitaker P., Bonadonna P., Rodrigues-Cernadas J., Vultaggio A., Brockow K., Caubet J.C., Makowska J., Nakonechna A., Romano A., Montañez M.I., Laguna J.J., Zanoni G., Gueant J.L., Oude Elberink H., Fernandez J., Viel S., Demoly P., Torres M.J. *In vitro* tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. *In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, 2016, Vol. 71, no. 8, pp. 1103-1134.
43. Mayorga C., Sanz M.L., Gamboa P.M., García B.E., Caballero M.T., García J.M., Labrador M., Lahoz C., Longo Areso N., López Hoyos M., Martínez Quesada J., Monteseirín F.J.; Immunology Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology of the SEAIC. *In vitro* diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 20, no. 2, pp. 103-109.
44. McNeil B.D., Pundir P., Meeke S., Han L., Undem B.J., Kulka M., Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*, 2015, Vol. 519, no. 7542, pp. 237-241.
45. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., Torres M.J., Khan D., Simon H.U., Bindslev-Jensen C., Burks W., Poulsen L.K., Sampson H.A., Worm M., Nadeau K.C. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 7, pp. 1006-1021.
46. Nakashima C., Otsuka A., Kabashima K. Recent advancement in the mechanism of basophil activation. *J. Dermatol. Sci.*, 2018, Vol. 91, no. 1, pp. 3-8.
47. Norcross M.A., Luo S., Lu L., Boyne M.T., Gomarteli M., Rennels A.D., Woodcock J., Margulies D.H., McMurtrey C., Vernon S., Hildebrand W.H., Buchli R. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS*, 2012, Vol. 26, no. 11, pp. F21-29.
48. Ornelas C., Caiado J., Campos Melo A., Pereira Barbosa M., Castells M.C., Pereira Dos Santos M.C. The contribution of the basophil activation test to the diagnosis of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 177, no. 3, pp. 274-280.
49. Palomares O., Akdis M., Martín-Fontecha M., Akdis C.A. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol. Rev.*, 2017, Vol. 278, no. 1, pp. 219-236.
50. Park K.H., Lee J., Beom S.H., Shin S.J., Ahn J.B., Kim S.R., Lee J.H., Park J.W. Nationwide pharmacovigilance data for cetuximab-induced anaphylaxis and predictive model validation using prospective specific IgE detection. *World Allergy Organ J.*, 2021, Vol. 14, no. 7, 100553. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100553.
51. Picard M., Castells M.C. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2015, Vol. 49, no. 2, pp. 177-191.
52. Pichler W.J., Beeler A., Keller M., Lerch M., Posadas S., Schmid D., Spanou Z., Zawodniak A., Gerber B. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol. Int.*, 2006, Vol. 55, no. 1, pp. 17-25.
53. Pichler W.J., Srinoulprasert Y., Yun J., Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2017, Vol. 172, no. 3, pp. 129-138.
54. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W.J. *In vitro* diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, Vol. 41, no. 4, pp. 461-470.
55. Pumar M., Varese N., Hew M., O'Hehir R.E., Zubrinich C. Trimethoprim anaphylaxis confirmed by a novel basophil activation test. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2021, Vol. 126, no. 6, pp. 722-723.
56. Renaudin J.M., Beaudouin E., Ponvert C., Demoly P., Moneret-Vautrin D.A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 7, pp. 29-37.
57. Sadleir P.H., Clarke R.C., Bunning D.L., Platt P.R. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br. J. Anaesth.*, 2013, Vol. 110, no. 6, pp. 981-987.
58. Sala-Cunill A., Cardona V., Labrador-Horrillo M., Luengo O., Estes O., Garriga T., Vicario M., Guilarte M. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2013, Vol. 160, no. 2, pp. 192-199.
59. Salas M., Gomez F., Fernandez T.D., Doña I., Aranda A., Ariza A., Blanca-López N., Mayorga C., Blanca M., Torres M.J. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 9, pp. 1203-1206.
60. Sheen C.H., Schleimer R.P., Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: involvement of G-protein activation. *Allergy*, 2007, Vol. 62, no. 5532-5538.
61. Silva V.R., Marcondes P., Silva M., Villaverde A.B., Castro-Faria-Neto H.C., Vieira R.P., Aimbire F., de Oliveira A.P. Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2014, Vol. 194, pp. 37-48.

62. Sompornrattanaphan M., Kanistanon D., Srinoulprasert Y., Udnaen S., Jongjarearnprasert K., Wongsa C., Thongngarm T. Ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis after cystoscopy: confirmation by the basophil activation test. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 30, no. 5, pp. 365-367.

63. Szebeni J., Alving C.R., Savay S., Barenholz Y., Prieve A., Danino D., Talmon Y. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions. *Int. Immunopharmacol.*, 2001, Vol. 1, no. 4, pp. 721-735.

64. Thinnes A., Merk H.F., Wurpts G., Röseler S., Lehmann S., Tenbrock K., Baron J.M., Balakirski G. Individual risk assessment in the diagnosis of immediate type drug hypersensitivity reactions to betalactam and non-betalactam antibiotics using basophil activation test: a single center experience. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 2018, Vol. 37, no. 4, pp. 309-318.

65. Watkins S., Pichler W.J. Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRV β 20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 10, e76211. doi: 10.1371/journal.pone.0076211.

66. Wedi B., Gehring M., Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 9, pp. 2229-2242.

67. White K.D., Chung W.H., Hung S.I., Mallal S., Phillips E.J. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 2, pp. 219-235.

68. Yao Y., Chen C.L., Yu D., Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 2, pp. 456-470.

69. Yun J., Marcaida M.J., Eriksson K.K., Jamin H., Fontana S., Pichler W.J., Yerly D. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 7, pp. 2984-2993.

70. Zhang B., Li Q., Shi C., Zhang X. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms. *Pharmacology*, 2018, Vol. 101, no. 1-2, pp. 104-110.

Автор:

Бычкова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Author:

Bychkova N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 23.08.2021
Принята к печати 29.09.2021

Received 23.08.2021
Accepted 29.09.2021