

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО  
ФГБУ «ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФМБА РОССИИ**

Методические рекомендации  
по диагностике лекарственной аллергии

Москва  
2022

Авторский коллектив:

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России: Н.И.Ильина, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе; Т.В.Латышева, д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии; Т.Н.Мясникова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения иммунопатологии; Т.С.Романова, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения иммунопатологии.

Рецензенты:

Астафьева Н.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского МЗ РФ главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ Саратовской области.

Пампура А.Н., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог ДЗ г. Москвы, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ Педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

#### Аннотация

В методических рекомендациях авторы систематизировали современные данные по подходам к диагностике лекарственной аллергии. Отражены особенности сбора фармакологического анамнеза и описаны современные методы проведения тестов *in vitro* и *in vivo*.

Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии предназначены в первую очередь для врачей аллергологов-иммунологов, также для практикующих врачей всех специальностей, студентов и преподавателей медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов.

## Содержание

|   |    |
|---|----|
| Список сокращений .....   | 4  |
| Введение .....  | 5  |
| Классификация лекарственных осложнений .....  | 6  |
| Диагностика ЛА .....  | 7  |
| Сбор фармакологического анамнеза .....  | 7  |
| Тесты <i>in vitro</i> .....   | 12 |
| Тесты <i>in vivo</i> .....  | 16 |
| Заключение .....  | 23 |
| Алгоритм 1. Диагностика ЛА/ЛГ <i>in vivo</i> .....  | 24 |
| Алгоритм 2. Последовательность действий врача при необходимости назначения<br>лекарственных препаратов .....                    | 25 |
| Алгоритм 3. Особенности проведения лекарственной терапии у больных<br>с аллергопатологией и сопутствующими заболеваниями .....  | 26 |
| Литература .....  | 27 |
| Приложение А. Информированное согласие на тестирование с лекарственными<br>препаратами .....                                    | 29 |
| Приложение Б. Методика проведения прик теста с лекарственным препаратом .....   | 30 |
| Приложение В. Методика проведения в/к теста с лекарственным препаратом .....  | 31 |
| Приложение Г. Методика проведения аппликационного теста с лекарственным<br>препаратом .....                                     | 32 |
| Приложение Д. Провокационный дозируемый тест с постепенным повышением дозы<br>лекарственного препарата до терапевтической ..... | 33 |

## Список сокращений

- АШ – анафилактический шок
- иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
- йРКС – йодсодержащие рентгенконтрастные средства
- ЛА – лекарственная аллергия
- ЛАЗТ - лекарственная аллергия замедленного типа
- ЛАНТ - лекарственная аллергия немедленного типа
- ЛГ – лекарственная гиперчувствительность
- ЛГНТ – лекарственная гиперчувствительность немедленного типа
- ЛРЭСР (DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)) – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями
- ЛП – лекарственный препарат
- МПЭ – макулопапулезная экзантема
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез
- ПДТ – провокационный дозируемый тест
- СЛЭСС (SDRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema)) - симметричная лекарственная экзантема с поражением складок и сгибов
- ССД – синдром Стивенса-Джонсона
- ТЭН – токсический эпидермальный некролиз
- ФЭ – фиксированная эритема
- в/к - внутрикожный

## Введение

Особое место в работе специалистов аллергологов-иммунологов занимает лекарственная аллергия (ЛА). Безусловно, что с проблемой ЛА сталкиваются врачи всех специальностей, но определение причинно-значимых лекарственных препаратов (ЛП), выбор тактики ведения пациентов с ЛА как во время реакции, так и после нее, ответственность за принятие решения о возможности применения тех или иных ЛП лежит на враче аллергологе-иммунологе. В настоящее время мы нередко сталкиваемся с полипрагмазией, что может приводить к увеличению количества осложнений лекарственной терапии. Зачастую пациенты занимаются самолечением и бесконтрольно применяют ЛП. А частые короткие курсы терапии могут способствовать сенсibilизации к ЛП. Но, следует учитывать, что даже правильно назначенный ЛП может вызвать ЛА.

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

Клинические проявления ЛГ могут быть различными. Выраженность этих реакций может варьировать по степени тяжести, вплоть до летальных исходов.

Несмотря на то, что синтезируемые вещества обладают хорошо известным фармакологическим действием, развитие ЛГ при применении ЛП непредсказуемо. Более того, на механизм развития ЛГ оказывают влияние особенности реактивности организма.

Прогрессу в изучении механизмов лекарственной аллергической гиперчувствительности препятствуют объективные трудности, обусловленные недостаточностью знаний о важных антигенных детерминантах ЛП, индуцирующих иммунные ответы, особенностями метаболизма препарата в каждом конкретном случае. Кроме этого, очень часто реакции гиперчувствительности развиваются не на само ЛП, а на его метаболиты.

Следует отметить, что лечение и реабилитация больных с ЛА представляют также важнейшую социально-экономическую проблему в связи с большими как прямыми (удлинение сроков госпитализации, увеличение расходов на лечение реакций), так и косвенными (оплата временной нетрудоспособности, подбор альтернативных ЛП) финансовыми затратами.

Диагностика ЛА является одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии. В клинической практике встречается, с одной стороны, гипердиагностика, а с другой - гиподиагностика ЛА, что приводит к отказу от лечения и ухудшению течения основного заболевания и его осложнений, в том числе и

летальных, недооценке возможности развития повторной реакции в случаях приема ЛС с перекрестными аллергенными свойствами.

### Классификация лекарственных осложнений

Нежелательные реакции на введение ЛП подразделяют на два типа:

1 тип реакций (токсические; реакции, обусловленные взаимодействием препаратов; реакции, обусловленные фармакологическим действием препарата; и др.) – это предсказуемые побочные действия ЛП, которые связаны с его фармакологической активностью. Обычно эти реакции дозозависимые, не зависят от реактивности организма и составляют 75% от всех побочных реакций на ЛП.

2 тип реакций – это непредсказуемые побочные реакции, которые обычно не связаны с фармакологической активностью ЛП. В основном эти реакции не зависят от дозы и обусловлены особенностями пациента.

К побочным реакциям 2 типа относятся:

- неаллергическая врожденная гиперчувствительность (или идиосинкразия), то есть врожденная повышенная чувствительность к определенным ЛС, обусловленная недостаточностью ферментов (например, развитие гемолитической анемии при использовании оксидантов у пациентов с недостатком глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);

- лекарственная гиперчувствительность (ЛГ), подразделяющаяся на:

а) Аллергическую гиперчувствительность (или ЛА), среди которой выделяют IgE-опосредованные и не IgE-опосредованные реакции. К аллергическим реакциям на ЛС относятся только те, при которых доказано участие иммунных механизмов.

б) Неаллергическую гиперчувствительность (или ЛГ, или псевдоаллергия), которая развивается без участия иммунных механизмов [2].

Следует отметить, что ЛА и ЛГ клинически похожи, но при развитии ЛА участвуют иммунные механизмы, а при ЛГ нет.

Классификация лекарственных осложнений основана на механизмах развития: иммунологически-опосредованные и неиммунологически-опосредованные реакции. Также выделяют фенотипы реакций ЛГ в зависимости от эндотипа (механизма развития реакции ЛГ).

Клинические проявления ЛА неспецифичны. Но в зависимости от клинических проявлений можно предположить механизм развития реакции и выбрать метод диагностики ЛА (табл.1).

Таблица 1. Клинические проявления реакций ЛА/ЛГ.

| ЛГНТ/ЛАНТ                  | ЛАЗТ           |
|----------------------------|----------------|
| Анафилаксия / АШ           | ССД/ТЭН        |
| Крапивница и/или ангиоотек | ЛРЭСП (DRESS)  |
| Ринорея и/или бронхоспазм  | ОГЭП           |
|                            | МПЭ            |
|                            | СЛЭСС (SDRIFE) |
|                            | ФЭ             |
|                            | КАД            |

АШ – анафилактический шок; КАД – контактный аллергический дерматит; ЛГНТ – лекарственная гиперчувствительность немедленного типа; ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа; ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа; ЛРЭСП (DRESS) – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями; МПЭ – макулопапулезная экзантема; ОГЭП – острый генерализованный экзантематозный пустулез; СЛЭСС (SDRIFE) - симметричная лекарственная экзантема с поражением складок и сгибов; ССД – синдром Стивенса-Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ФЭ – фиксированная эритема.

### Диагностика ЛГ/ЛА

В данных методических рекомендациях будут описаны подходы к диагностике реакций ЛГ. При проведении обследования необходимо ответить на вопрос: является ли клиническая картина проявлением ЛА или ЛГ, побочным действием препарата или проявлением сопутствующей патологии?

Диагностику ЛГ/ЛА можно разделить на 2 этапа:

1 этап - фармакологический анамнез;

2 этап – тестирование с ЛП (*in vitro* и *in vivo*) (по показаниям).

#### 1 этап - Фармакологический анамнез

Особое внимание уделяется сбору фармакологического анамнеза, который в ряде случаев позволяет предположить причинно-значимый препарат или группы ЛП, механизм перенесенной реакции [2, 3, 4, 5, 6].

##### 1. Острая ситуация.

В острой ситуации проведение купирования реакции проводится в зависимости от клинической картины. Необходимо исключить ЛП, которые могли быть причиной развития данного состояния. Объем и выбор препаратов для купирования реакции

определяется в соответствии с симптомокомплексом, при этом учитывается степень тяжести и распространенность процесса.

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 лекарственной аллергии замедленного типа (ЛАЗТ) (например, фиксированная эритема (ФЭ), нетяжелая макулопапулезная экзантема и т.д.), клиническая картина может оставаться без резкого прогрессирования, и после отмены ЛП медленно разрешаться.

Необходимо учитывать, что после отмены пролонгированных ЛП должен пройти определенный период времени для выведения препарата из организма. Еще раз необходимо подчеркнуть, что клинические проявления ЛА не соответствуют фармакологическому действию ЛП.

Следует также отметить, что помимо клинических проявлений необходимо учитывать и время развития реакции после приема ЛС. Если развилась лекарственная гиперчувствительность немедленного типа (ЛГНТ), то не будет сложностей в указании препаратов, которые пациент принимал, как правило, в течение 1 часа и меньше до развития реакции, при условии, что пациент знает применяемые препараты, или врач укажет ЛП в медицинской документации (амбулаторная карта, история болезни).

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 ЛРЭСИ (DRESS)) (табл.2) [7]. Но, следует учитывать, что, например, при ФЭ 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 <sup>a</sup> , анафилаксия | Как правило, в течение 1 часа <sup>a</sup>          | Цефалоспорины<br>НПВП<br>Пенициллины   | Часто спонтанная или неиндуцированная ЛП                                |
| ССД/ТЭН   | Через 4-28 дней после начала приема ЛП <sup>b</sup> | Аллопуринол<br>Некоторые противоэпилептические препараты (карбамазепин, ламотриджин)<br>Антибактериальные сульфаниламиды<br>Невирапин<br>Оксикамы-НПВП | В основном индуцированы ЛП  |
| ОГЭП  | Через 1-2 дня после начала приема ЛП <sup>c</sup>   | Бета-лактамы антибиотики<br>Макролиды<br>Дилтиазем<br>Тербинафин<br>(Гидрокси-) Хлорокин   | В подавляющем большинстве случаев индуцирован ЛП                        |
| Васкулит  | Через 7-21 день после начала приема ЛП              | Бета-лактамы антибиотики<br>НПВП<br>Антибактериальные сульфаниламиды   | Редко индуцирован ЛП  |
| ЛРЭСП (DRESS)                                   | Через 2-8 недель после начала приема ЛП             | Некоторые противоэпилептические препараты<br>Аллопуринол<br>Дапсон<br>Антибактериальные сульфаниламиды   | В подавляющем большинстве случаев индуцирована ЛП                       |
| СЛЭСС <sup>d</sup> (SDRIFE)                     | 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 <sup>e</sup> | Антибиотики (часто аминопенициллины)<br>Противоэпилептические препараты<br>Аллопуринол<br>НПВП   | Часто инфекционные экзантемы, заболевания, сопровождающиеся экзантемами |
| ФЭ  | Через 30 минут до 8 часов после повторного приема   | Флуконазол<br>Барбитураты<br>НПВП (чаще коксибы)<br>Метамизол натрия<br>Антибактериальные сульфаниламиды<br>Тетрациклины<br>Карбамазепин               | В подавляющем большинстве случаев индуцирована ЛП                       |
| Системные фотоаллергические                     | Через дни-годы                                      | НПВП<br>Прометазин<br>Хлорпромазин   | В основном индуцированы ЛП  |

|         |  |  |  |
|---------|--|--|--|
| реакции |  |  |  |
|---------|--|--|--|

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

<sup>a</sup> Ингибитор АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) специфически индуцирует развитие ангиоотека без крапивницы, который может возникать даже через месяцы или годы лечения.

<sup>b</sup> Иногда дольше в случае с аллопуринолом.

<sup>c</sup> В основном через 1-2 дня в случае антибиотиков, чаще через 7-12 дней в случае с другими ЛП.

<sup>d</sup> Системный контактный аллергический дерматит

<sup>e</sup> 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, ЛРЭСР не исследовался.

Адаптировано из [7].

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:

- подробное 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.

После купирования острой реакции необходимо исключить из применения ЛП, которые могли являться причинно-значимыми, и ЛП, обладающие перекрестными аллергенными свойствами. При возможности следует организовать консультацию врача аллерголога-иммунолога в острый период и обязательное обследование у аллерголога-иммунолога после перенесенной реакции. Оптимальные сроки обследования у врача аллерголога-иммунолога через 4-6 недель после перенесенной реакции. Особенно важен этот временной интервал для немедленных реакций.

## 2. После перенесенной реакции.

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 ЛГ.

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. Это связано с тем, что больной может назвать ЛП, который он переносит хорошо, и который относится к той группе ЛП, с которыми связывали ранее перенесенную реакцию. Тем самым, сразу помочь врачу исключить диагноз ЛГ.

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. По данным Романовой Т.С., 36% пациентов, направленных к нам на консультацию с диагнозом лекарственная непереносимость, на этапе сбора фармакологического анамнеза была исключена ЛГ [8].

Если на этапе сбора фармакологического анамнеза врач аллерголог-иммунолог принимает решение о необходимости проведения тестирования с ЛП, то в зависимости от предполагаемого механизма перенесенной реакции, который определяется по клиническим проявлениям перенесенной реакции, причинно-значимого ЛП, он переходит ко 2 этапу диагностики ЛА – тестирование с ЛП.

## 2 этап: Тесты с ЛП

Для диагностики ЛГ возможно применение тестов *in vitro* и *in vivo*. Но ни один из этих тестов не может предсказать возможность развития ЛА на данный препарат (кроме НЛА-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.

### 2.1 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.

Следует отметить, что диагностические тесты *in vitro* применяются не только для выявления причинно-значимого ЛС, но и для определения биомаркеров, которые помогают в дифференциальной диагностике (например, проведение дифференциальной диагностики АШ с другими видами шоков). При выборе теста для диагностики ЛА необходимо учитывать не только предполагаемый механизм гиперчувствительности, но и сроки, в которые проводятся диагностические тесты.

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.

Тесты *in vitro* можно разделить на 3 группы, в зависимости от фазы реакции ЛП:

- группа тестов №1 проводится в острую фазу генерализованной реакции ЛПНТ (анафилаксия);

- группа тестов №2 – после перенесенной реакции ЛА (выбор теста зависит от предполагаемого механизма (лекарственная аллергия немедленного типа (ЛАНТ) или ЛАЗТ);

- группа тестов №3 – перед назначением ограниченного числа ЛП с целью профилактики развития ЛАЗТ (генетические исследования, например, перед назначением противосудорожных, антиретровирусных препаратов).

#### 2.1.1 Группа тестов №1, не выявляющие причинно-значимый ЛП:

- определение уровня сывороточной триптазы,

- определение уровня гистамина.

##### Определение уровня сывороточной триптазы.

Пациентам с подозрением на анафилаксию/анафилактический шок (АШ) для дифференциальной диагностики с другими видами шока рекомендуется двукратное определение активности сывороточной триптазы в крови через 15 минут - 3 часа (пик через 30-120 минут) после возникновения первых симптомов и после выздоровления [9, 10].

Диагностически значимым является повышение уровня триптазы выше, чем (1,2 x базальный уровень триптазы + 2 мг/дл) [11]. Или при повышении на 20% и больше плюс 2 мг/дл [12].

Базальный уровень сывороточной триптазы после перенесенной реакции рекомендуется определять не ранее, чем через 24 часа после реакции [10].

Данные по чувствительности метода определения сывороточной триптазы в разных исследованиях значительно отличаются и составляют 30-94,1%, но специфичность достаточно высокая 92,3-94,4% [13].

К недостаткам этого метода относится то, что нормальный уровень сывороточной триптазы не исключает диагноз анафилаксии, и, что повышенный уровень сывороточной триптазы может выявляться и при других состояниях (инфаркт миокарда, травма, эмболия амниотическими водами, синдром внезапной младенческой смерти, мастоцитоз) [12, 14, 15, 16].

Еще раз необходимо подчеркнуть, что этот тест не выявляет причинно-значимый ЛП. Но этот тест очень полезен для дифференциальной диагностики.

Но, к сожалению, в настоящее время тест недоступен к экстренному применению в широкой клинической практике, хотя и введен, как обязательный тест в клинические рекомендации по АШ [17].

#### Определение уровня гистамина в сыворотке крови.

Данные по чувствительности данного теста 61-92%, специфичность 51-91% [13].

Этот тест менее информативен, чем определение сывороточной триптазы.

В настоящее время этот тест не применяется.

2.1.2 Группа тестов №2, которые применяются для выявления ЛП-аллергена. Выбор теста зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции.

К этой группе тестов относятся:

при ЛАНТ - определение антиген-специфических сывороточных IgE-антител; тест активации базофилов;

при ЛАЗТ - тест трансформации лимфоцитов, метод иммуноферментных пятен (ELISpot), метод определения уровня цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-5 и др.) высвобождаемых из активированных Т-клеток.

#### 1. Диагностика ЛАНТ

- Определение антиген-специфических сывороточных IgE-антител только при развитии клинических проявлений, характерных для ЛАНТ (см. выше).

Применяется для диагностики IgE-опосредованных реакций на ЛП (анафилаксия, крапивница и пр.). Данные тесты рекомендуется проводить не раньше, чем через 4 недели после аллергической реакции, так как в острый период IgE могут фиксироваться в шоковых органах, и поэтому не определяться в крови, и не позднее 3 лет после перенесенной реакции.

В настоящее время определение специфических IgE рекомендуется проводить тест-системой ImmunoCAP для диагностики ЛАНТ на бета-лактамы, миорелаксанты, хлоргексидин. Данные по чувствительности теста варьируют в широких пределах, специфичность высокая.

- Тест активации базофилов.

Чувствительность теста варьирует в широких пределах в зависимости от причинно-значимого ЛП, специфичность метода высокая (например, препараты пенициллинового ряда: чувствительность 22-55%, специфичность 79-96%; нервно-мышечные релаксанты: чувствительность 64-85,7%, чувствительность 93-100%) [13]. Доступны сертифицированные тесты.

## 2. Диагностика ЛАЗТ

Эта группа тестов включает тест трансформации лимфоцитов, метод иммуноферментных пятен (ELISpot), метод определения уровня цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-5 и др.), высвобождаемых из активированных Т-клеток.

Эта группа тестов используется в научных исследованиях, но не доступна в клинической практике.

### 2.1.3 Группа тестов №3: HLA-типирование.

HLA-типирование – это единственный вид тестирования, проведение которого может профилактировать развитие ЛАЗТ на определенные препараты, аллергические реакции на которые, как правило, тяжелые (ТЭН, ССД).

В настоящее время рекомендуется определение HLA-B\*57:01 перед назначением абакавира. Чувствительность данного метода варьирует в широких пределах, но специфичность высокая (например, при гиперчувствительности на абакавир чувствительность - 45,5-80%), специфичность - 97,6-99%, негативная предсказательная ценность 100% (то есть вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный), положительная предсказательная ценность 55-58% (то есть вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный).

Также рекомендуется определение HLA-B\*15:02 – карбамазепина, HLA-B\*58:01 – аллопуринола [13].

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

## 2.2 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 на проведение тестов с ЛП in vivo (приложение А). 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).

### 2.2.1. 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. 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 ЛАНТ, то проводится последовательно прик и в/к тесты, то есть проведение в/к теста возможно только при отрицательном результате прик-теста. Оценка результата тестов через 20 минут. Обязателен отрицательный (0,9% раствор хлорида натрия) и положительный контроль (прик-укол раствора гистамина). Необходимо проводить тестирование с ЛП в концентрации, не обладающей раздражающим действием (см.таблицу 3). Оптимальные сроки проведения кожного тестирования при ЛАНТ не ранее, чем через 4 недели после перенесенной реакции, не позже 6 месяцев [18].



Но положительные результаты могут сохраняться и через несколько лет.

В/к тесты для диагностики ЛАНТ более чувствительны, но менее специфичны, чем прик тесты. При проведении в/к тестов риск развития системных реакций, выше, чем при проведении прик-тестов. При проведении кожного тестирования возможно развитие тяжелых системных реакций, вплоть до летальных, поэтому проведение тестирования всегда должно быть обосновано. Проведение тестирования при ЛАНТ должно проводиться в кабинете, оснащенный противошоковой укладкой, а в некоторых случаях - в условиях блоков интенсивной терапии и реанимации.

Методика проведения прик-теста с ЛП (Приложение Б).

Недостатки прик-тестов для диагностики ЛАНТ:

- низкая информативность;
- возможно проведение только с ЛП в виде стерильных растворов;
- раздражающее действие (крайне редко);
- возможность развития системных реакций (маловероятно);
- нет зарегистрированных диагностикумов.

Методика проведения в/к теста (Приложение В).

Недостатки в/к тестов (см.ниже).

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 (см. таблицу 3). Поэтому, если разрабатывается тест для нового ЛС, необходима обработка концентраций на добровольцах.

Таблица 3. Концентрации лекарственных препаратов для кожного тестирования, не обладающие раздражающим действием [8].

| 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<br>Оксикамы  | Разведение 1:10<br>Разведение 1:10 | 10%<br>5%       |
| Пиразолон   | Разведение 1:100                   | 10%             |
| Местные анестетики  | Разведение 1:10                    | Готовый раствор |
| Иммуномодуляторы<br>(уминофеновир, инозин,<br>римантадин)             | -                                  | 10%             |
| Противосудорожные<br>препараты  | -                                  | 2,5%            |
| Димеркаптопропансульфо<br>нат натрия + Кальция<br>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 [8]. Аппликационные тесты не проводят при васкулите, поражении печени и других отдельных органов, обусловленных применением ЛП.

Методика проведения аппликационного теста (Приложение Г).

Недостатки аппликационных тестов для диагностики ЛАЗТ:

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

Методика проведения в/к теста такая же, как при ЛАНТ, отличается время оценки результата (Приложение В). При ЛАЗТ результат оценивают, как и при аппликационных тестах, через 24-72 часа.

Недостатки в/к тестов для диагностики ЛА:

- возможность развития системных реакций при ЛАНТ;
- противопоказано проведение после АШ, ССД/ТЭН, DRESS, васкулита, гиперчувствительности к абакавиру, поражения печени или других органов, индуцированных ЛС;
- проведение в условиях стационара при ЛАНТ;
- раздражающее действие (особенно важно при ЛАНТ, сложность в интерпретации результата);
- информативен для ограниченного числа ЛП;
- возможно проведение только с ЛП в виде стерильных растворов;
- нет зарегистрированных диагностикумов;
- невозможность проведения в острую фазу;
- невозможность одномоментной постановки с несколькими ЛП (при ЛАНТ).

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. Проведение кожных тестов с ЛП при ЛАНТ показано в условиях аллергологического кабинета на базе многопрофильного или аллергологического стационара.

*Нельзя проводить кожные тесты с лекарственными препаратами в общеклинической практике.*

### 2.2.2 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. Безусловно, если пациент перенес, например, реакцию гиперчувствительности в интраоперационном периоде или после введения местного анестетика, то возможно проведение ПДТ заранее с целью подбора ЛС для возможных манипуляций в дальнейшем.

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 письменного согласия 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 [19].

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:

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

2. 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.
3. 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.
4. 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* [19].

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.

Следует отметить, если после реакции ЛГ прошло длительное время (при ЛАНТ), то при отрицательном результате ПДТ целесообразно провести повторное провокационное тестирование через 4-6 недель после проведенного ранее.

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. Особенно это важно при ЛАНТ.

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 зависят от типа перенесенной реакции и препарата, и могут составлять от 30 минут до 2 дней, возможно и несколько дней. ПДТ для подбора альтернативного ЛП проводят до достижения максимальной разовой терапевтической дозы. В некоторых случаях продолжают прием ЛП более длительный период (Приложение Д).

Противопоказания для проведения ПДТ:

1. Беременность или кормление грудью.
2. 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.
3. Тяжелые перенесенные реакции в анамнезе (АШ, ССД/ТЭН, ОГЭП, DRESS-синдром, многоформная эксудативная эритема с поражением слизистых, ФЭ с множественными буллезными очагами, изолированное поражение внутренних органов (печени, легких, почек)).
4. Отсутствие комплаенса.

Последовательность действий врача аллерголога-иммунолога в диагностике ЛА указаны в алгоритме (см.ниже).

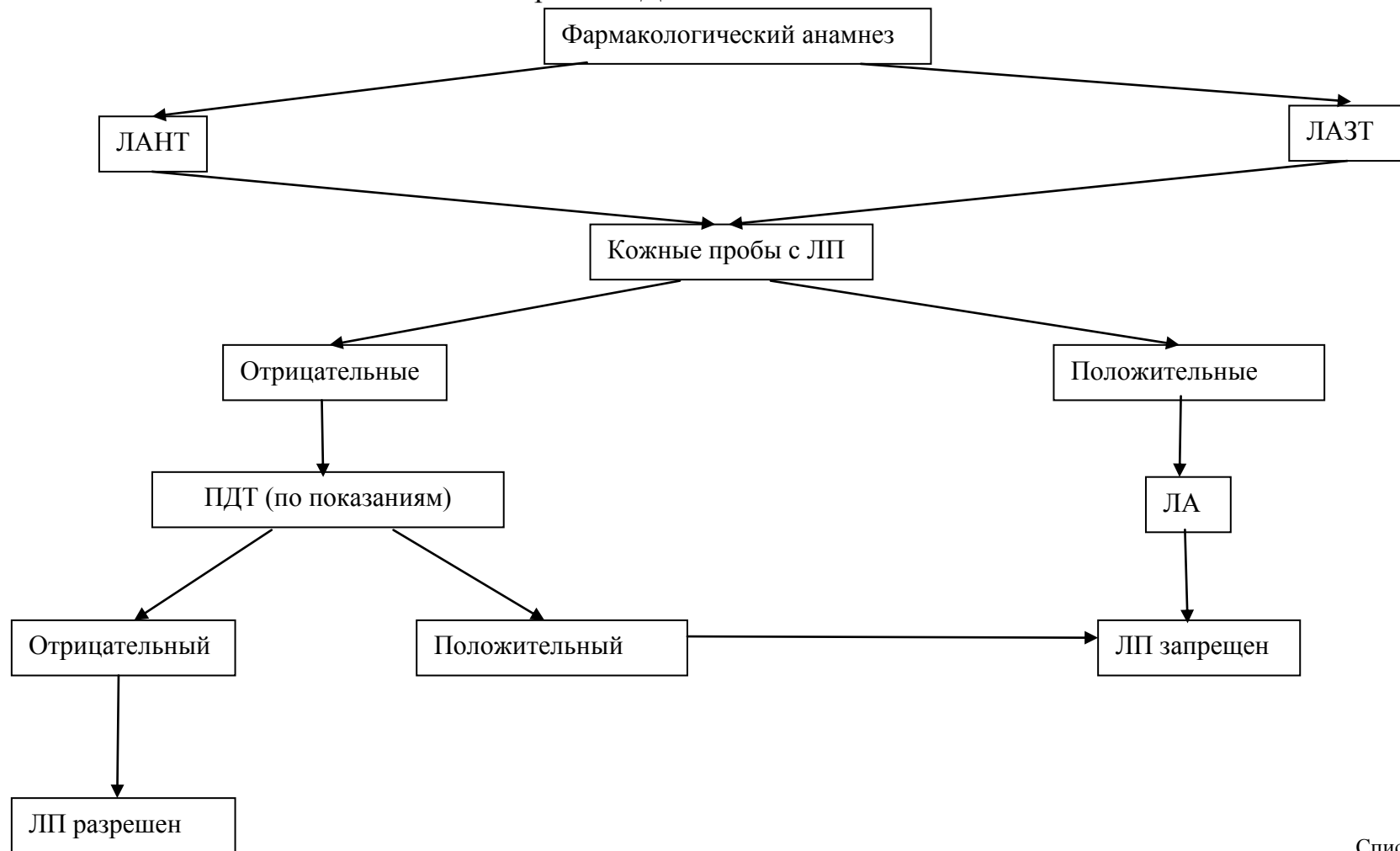
## Заключение

В заключении следует отметить, что в диагностике ЛГ важную роль играет не только тестирование с ЛП *in vivo*, но и правильно собранный фармакологический анамнез. Необходимо стараться предотвращать развитие аллергических реакций на лекарства, где это возможно. Все больные, перенесшие лекарственные осложнения, требуют тщательного клинического и аллергологического обследования у врача аллерголога-иммунолога. Результат диагностики *in vivo* всегда остается приоритетным, по сравнению с лабораторными данными. Еще раз подчеркиваем, что проведение ПДТ – это всегда взвешенное обоснованное решение.

В данных методических рекомендациях мы отразили подходы к диагностике ЛГ на сегодняшний момент (алгоритм 1). Действия врача при назначении ЛП в зависимости от фармакологического анамнеза, сопутствующей патологии - в алгоритмах (алгоритм 2, 3) [адаптировано из 2].

Возможно, что через некоторое время, будут разработаны новые тесты для диагностики ЛА, появятся новые ЛП, поэтому наша позиция имеет право претерпевать изменения.

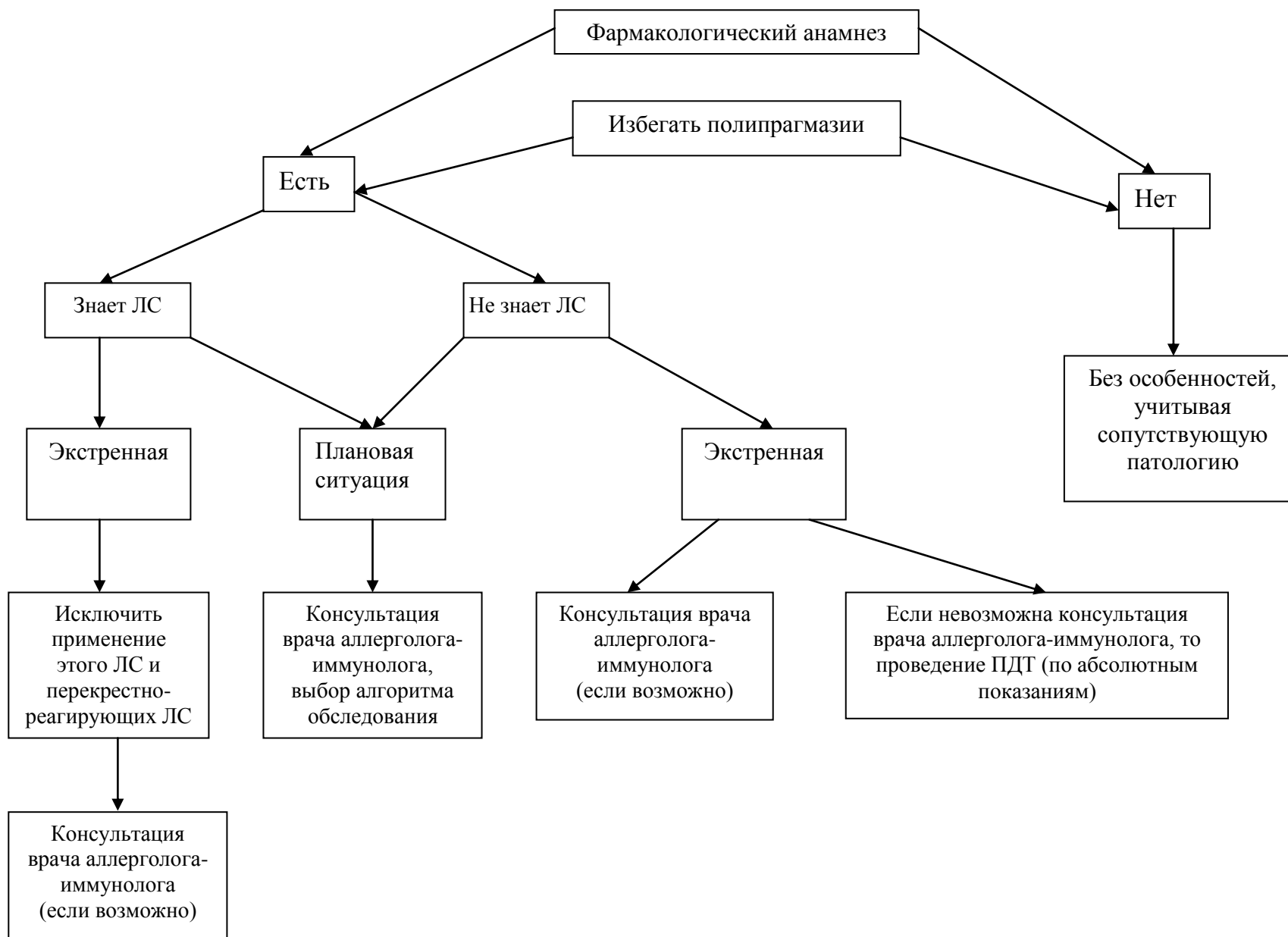
### Алгоритм 1. Диагностика ЛА/ЛГ in vivo



Список сокращений:  
ЛА – лекарственная аллергия  
ЛАЗТ – лекарственная аллергия замедленного типа  
ЛАНТ – лекарственная аллергия немедленного типа  
ЛП – лекарственный препарат  
ПДТ – провокационный дозируемый тест



Алгоритм 2. Последовательность действия врача при необходимости назначения лекарственных препаратов



### Алгоритм 3. Особенности проведения лекарственной терапии у больных с аллергопатологией и сопутствующими заболеваниями



## Литература

1. WAO, White Book on Allergy, 2011-2012, p.13.
2. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М.Хайтова, 2012, Фармарус принт-медиа, с.73.
3. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., Castells M. et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014, v.69, p.420-437.
4. Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R., Yolten L.J.F. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin. And Exper. Allergy*, 2008, v.39, p.43-61.
5. Solensky R., Khan D.A. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2010, v.105(4), p.259-273.
6. Brockow K., Przybilla B., Aberer W., Bircher A.J. et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int.*, 2015, v.24, p.94-105.
7. Brockow K., Ardern-Jones M.R., Mockenhaupt M., Aberer W. et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2019, v.74, p.14–27.
8. Романова Т.С. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Дисс.к.м.н., 2018, с.190.
9. Panesar S, Javad S, de Silva D et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 2013, v.68(11), p.1353-1361.
10. Schwartz L.B., Min H.K., Ren S., Xia H.Z. et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by YMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol.*, 2003, v.170(11), p.5667-5673.
11. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey R, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J of Allergy and Clin. Immunology*. 2010, v.125(3), p.569-574.
12. Valent P, Akin C, Arock M et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012, v.157(3), p.215-225.
13. Mayorga C., Celic G., Rouzair P., Whitaker P. et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions. An ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. 2016, *Allergy*, v.71(8), p.1103-1134.

14. Simons R., Arduzzo L., Bilo B. et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. WAO Position Paper, 2011, Feb., p.13-37.
15. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J., Kemp S. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J.Allergy Clin. Immunol.*, v.126, Issue 3, 2010, Sept., p.477-480.
16. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky J, Mertes P. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia. *Anesthesiology*. 2014, v.121(2), p.272-279.
17. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Клинические рекомендации МЗ РФ. Анафилактический шок, 2020.
18. Barbaud A., Gonsalo M., Bruynzeel D., Bircher A. Guidelines for performing skin test with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. 2001, *Contact dermatitis*, v.45, p.321-328.
19. Aberer V., Bircher F., Romano A., Blanca M. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. 2003, *Allergy*, v.58, p.854-863.

Приложение А. Информированное согласие на тестирование  
с лекарственными препаратами.

**ФГБУ ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ФМБА РОССИИ**

**Информационный лист пациента**

Вы обратились в Клинику Института Иммунологии для проведения провокационных тестов с лекарственными препаратами. Вы поставили в известность лечащего врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, в том числе, обо всех ранее перенесенных реакциях, связанных с приемом лекарственных средств.

Я информирован, что тестирование будет проводиться с лекарственными препаратами по усмотрению лечащего врача (в том числе с placebo). Я предупрежден о том, что во время проведения тестов, я не буду знать название тестируемого препарата. Информация о результатах исследования будет предоставлена после полного завершения обследования в выписке.

**Я информирован, что в ходе проведения тестирования возможно развитие тяжелых реакций, в том числе жизнеугрожающих.**

**ПРАВИЛА ПОВЕДЕНИЯ**

1. Соблюдение гипоаллергенной диеты (памятка выдана).
2. Во время проведения тестирования запрещено покидать отделение без разрешения лечащего врача. В случае самостоятельного ухода – выписка из стационара.
3. При любом изменении в состоянии здоровья (недомогание, покраснение и зуд кожи, затруднение носового дыхания, зуд слизистых в ротовой полости, носа, чувство жара, боли любой локализации и др.) немедленно обратитесь к врачу или медицинской сестре.
4. Информировать лечащего врача в случае обострения любого хронического заболевания.
5. Во время тестирования запрещен самостоятельный прием любых лекарственных препаратов без разрешения лечащего врача.

**СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА**

Я (подлинная подпись) ..... подтверждаю, что прочитал(а) информационный лист пациента; имел(а) возможность обсудить интересующие меня вопросы с лечащим врачом, и обязуюсь выполнять правила поведения во время обследования.

Фамилия пациента

Подпись

Дата

Фамилия врача

Подпись

Дата

## Приложение Б. Методика проведения прик-теста с ЛП.

Кожу сгибательной поверхности предплечья обрабатывают 70% раствором этилового спирта, после чего инсулиновым шприцем наочно наносят одну каплю стерильного раствора исследуемого ЛП в концентрации, не обладающей раздражающим действием (как правило, неразведенный раствор ЛП).

Через каплю делают укол ланцетом для прик-тестов на глубину, не более 1-1,5 мм.

Отрицательный контроль: через каплю 0,9% раствора NaCl прик-укол.

Положительный контроль: через каплю раствора гистамина 10 мг/мл прик-укол.

Результат постановки пробы оценивают через 20 минут.

При необходимости тестирования с несколькими ЛП (например, тестирование с йодсодержащими рентгенконтрастными средствами (ЙРКС), мышечными релаксантами) следующий прик тест проводится не ранее, чем через 20 минут, на расстоянии 2-3 см друг от друга.

## Приложение В. Методика проведения в/к теста с ЛП.

Кожу сгибаемой поверхности предплечья обрабатывают 70% раствором этилового спирта, после чего инсулиновым шприцем внутривенно вводят 0,03 мл стерильного раствора исследуемого ЛП, разведенного в физиологическом растворе до определенной концентрации, не обладающей раздражающим действием!

При ЛАНТ: отрицательный контроль: в/к вводят 0,03 мл 0,9% раствор NaCl, положительный контроль: через каплю раствора гистамина 10 мг/мл прик-укол. Результат постановки пробы оценивают через 20 минут. При необходимости тестирования с другим ЛП (например, тестирование с йРКС, мышечными релаксантами) в/к тест проводится не ранее, чем через 20 минут, на расстоянии 5 см друг от друга.

При ЛАЗТ: отрицательный контроль: в/к вводят 0,03 мл 0,9% раствор NaCl, положительного контроля нет. Возможно одномоментное в/к тестирование с несколькими ЛП. Результат постановки пробы оценивают через 24-72 часа. При фиксированной эритеме тестирование проводится в/к в пятно гиперпигментации (местный провокационный тест), если при его локализации возможно в/к введение ЛП.

## Приложение Г. Методика проведения аппликационного теста с ЛП.

При постановке теста на чистую кожу спины накладывается кусочек марли размером 1×1 см, смоченный раствором ЛП или суспензией препарата в физиологическом растворе или вазелине, или вазелиновом масле, в определенной концентрации, сверху кусочек кальки размером 1×1 см, который фиксируется лейкопластырем. Возможно одномоментное аппликационное тестирование с несколькими ЛП. Расстояние между тестируемыми ЛП составляет 5 см. Оценивают реакцию через 24-72 часа (как правило, через 48 ч.). Если ранее 24 часов появляются такие симптомы, как зуд, жжение, отек, местное повышение температуры, то оценку теста проводят раньше. При отсутствии реакции через 48-72 ч. проба считается отрицательной.

При ФЭ тестирование проводится на пятне гиперпигментации (местный провокационный тест).



## Приложение Д. Провокационный дозируемый тест с постепенным повышением дозы ЛП до терапевтической.

Тестирование проводится только в условиях стационара (исключение: нетяжелые реакции ЛАЗТ) при невозможности замены препаратом, не обладающим перекрестными аллергенными свойствами, под наблюдением врача, контролем состояния пациента (в том числе, артериальное давление, ЧСС, ЧДД). Если перенесенная ранее реакция на введение ЛП была тяжелой, но в данный момент есть абсолютные показания для назначения этого препарата, то показано проведение тестирования в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Если у ЛП есть таблетированная форма, то предпочтительнее проведение перорального ПДТ из-за меньшего риска развития тяжелой системной реакции.

Решение вопроса о начальной дозе и кратности повышения дозы ЛП зависит от тяжести перенесенной реакции. Если в анамнезе реакция гиперчувствительности была тяжелой, то тестирование начинают с минимальных концентраций препарата в 100-1000 раз меньше терапевтической. Затем возможно 2-10-кратное увеличение концентрации ЛП. Кратность увеличения дозы препарата также зависит от тяжести перенесенной реакции.

В зависимости от механизма перенесенной ранее аллергической реакции временной интервал при повышении дозы ЛС может варьировать от 30 минут до нескольких суток. Если у пациента в анамнезе реакция гиперчувствительности протекала по немедленному типу, то возможно дальнейшее увеличение дозы причинно-значимого ЛС в интервале от 30 минут до нескольких часов. При выборе интервала времени, через которое следует увеличивать дозу ЛП, целесообразно ориентироваться на время развития реакции после приема ЛП по данным фармакологического анамнеза. Если в развитии реакции предполагаются механизмы гиперчувствительности замедленного типа, то повышение дозы препарата возможно с интервалом не менее суток.

Выдается заключение, что препарат введен в полной терапевтической дозе, в настоящее время реакций не отмечено.