

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.22

УДК 616–056.3:615.065

Поступила 20.05.2015 г.

Т.И. Елисева, к.м.н., доцент кафедры детских болезней¹;И.И. Балаболкин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник
отделения пульмонологии и аллергологии²¹Институт Федеральной службы безопасности Российской Федерации, Н. Новгород, 603163,
Казанское шоссе, 2;²Научный центр здоровья детей РАН, Москва, 119991, Ломоносовский проспект, 2

Лекарственной аллергией страдает более 7% населения. Известны случаи развития тяжелых угрожающих жизни аллергических реакций. В обзоре представлены современные взгляды на механизмы развития лекарственной иммунной гиперчувствительности, описаны основные клинические формы и существующие методы диагностики лекарственной аллергии. Специфическая диагностика лекарственной аллергии проводится с использованием тестов *in vivo* (прик-тесты, внутрикожное тестирование, патч-тесты, провокационные тесты) и *in vitro* (определение специфических IgE к лекарственным средствам, тесты активации базофилов, реакции бласттрансформации лейкоцитов, количественное определение цитокинов и других белков, например гранзима и триптазы в периферической крови). Однако не все эти методы доступны в реальной клинической практике, перечень коммерческих наборов для диагностики лекарственной аллергии ограничен. Именно поэтому при ведении пациентов важно опираться на данные анамнеза и общеклинического обследования, учитывать имеющиеся сведения об ассоциации лекарственной аллергии и инфицирования вирусами группы герпеса, особенно в детской популяции, о наличии наследственной предрасположенности к формированию некоторых форм лекарственной аллергии.

Ключевые слова: лекарственная аллергия; аллергия на медикаментозные средства; диагностика лекарственной аллергии; лекарственные гиперчувствительные реакции.

Как цитировать. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I. Drug allergic reactions: current views (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 159–171, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.22>.

English

Drug Allergic Reactions: Current Views (Review)

T.I. Eliseeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Diseases¹;I.I. Balabolkin, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,
Chief Researcher, Department of Pulmonology and Allergology²¹Institute of Federal Security Service of Russian Federation, 2 Kazanskoe Shosse, Nizhny Novgorod, 603163,
Russian Federation;²Scientific Children Health Centre of the Russian Academy of Sciences, 2 Lomonosovsky Avenue, Moscow, 119991,
Russian Federation

More than 7% of population suffer from drug allergy. Cases of heavy life-threatening allergic reactions are well known. In this review current considerations of mechanisms of drug immune hypersensitivity development are presented, the main clinical forms and methods

Для контактов: Елисева Татьяна Ивановна, e-mail: eliseevati@yandex.ru

of diagnosing drug allergy are described. Drug allergy is diagnosed with specific *in vivo* tests (skin prick test, intradermal test, patch test, provocation tests) and *in vitro* tests (determination of specific IgE to medications, test for basophil activation, reactions of leucocyte blast transformation, quantitative determination of cytokines and other proteins, e.g. granzyme and tryptase in peripheral blood). However, not all of these methods are available in real clinical practice, the list of commercial kits for diagnosis of drug allergy is limited. Therefore, it is especially important in patient management to rely on history-taking and general clinical examination data, to consider the available information on association of drug allergy and infections caused by viruses of herpes-group, especially in children population, on hereditary predisposition to some kinds of drug allergy.

Key words: drug allergy; diagnosing drug allergy; drug hypersensitivity reactions.

Лекарственная аллергия характеризуется возникновением гиперчувствительных реакций на медикаментозные средства, имеющих иммунный механизм развития. При таких реакциях антитела и/или активированные Т-клетки направлены против лекарственных препаратов или их метаболитов [1]. Эта проблема весьма актуальна для практического здравоохранения, поскольку лекарственной аллергией страдает более 7% населения. Кроме того, возможно развитие тяжелых угрожающих жизни аллергических реакций, требующих госпитализации и длительного лечения [1–4]. Иммунологические реакции на лекарства (реакции лекарственной гиперчувствительности) рассматриваются в категории В неблагоприятных реакций на лекарства, механизм которых связан с аномальным ответом на лекарственные средства (табл. 1). Это отличает их от реакций типа А, которые могут иметь место у любого пациента и, как правило, связаны с основным механизмом действия лекарств и их дозировкой [5, 6].

Теоретически аллергические реакции могут быть вызваны всеми лекарствами, однако наиболее частыми их причинами являются антибиотики, противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анестетики. Риск развития лекарственной аллергии, ее клинические особенности зависят от индивидуальных свойств иммунной системы, дозы лекарств, продолжительности лечения, способа введения, пола пациента, а также от уникальных HLA-признаков, которые описываются все чаще.

На лекарственные препараты возможно развитие как иммунных, так и неиммунных (псевдоаллергических) форм гиперчувствительных реакций, имеющих часто идентичные клинические проявления [3, 7]. Неиммунные варианты нежелательных побочных реакций на лекарственные средства могут иметь различный генез, например: неспецифическая дегрануляция тучных клеток или базофилов с высвобождением гистамина (рентгеноконтрастные препараты, ванкомицин), изменение метаболизма арахидоновой кислоты (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), фармакологическое действие веществ, вызывающих бронхоспазм (бета-блокаторы) [8–12].

Лекарственные гиперчувствительные реакции в зависимости от времени их манифестации от начала лечения подразделяются на немедленные и замедленные (отсроченные) [1]. Немедленные лекарственные гиперчувствительные реакции возникают преимущественно в течение первого часа (первых шести часов) после приема лекарственного препарата и индуцируются в основном IgE-опосредованным механизмом [13, 14]. Типичными их симптомами являются крапивница, ангионевротический отек, риноконъюнктивит, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анафилаксия. Замедленного типа гиперчувствительные реакции могут быть реализованы в любое время спустя 1 ч после введения лекарства, но обычно возникают позднее 6–72 ч от начала приема лекарственных средств и связаны преимущественно с Т-клеточными механизмами аллергической реакции [1, 15–18]. Их клинические проявления очень разнообразны, могут включать

пятнисто-папулезную экзантему, эксфолиативный дерматит, эритродермию, DRESS-синдром (drug-related eosinophilia with systemic symptoms), токсический эпидермальный некролиз, другие буллезные реакции. Общесистемные эффекты могут включать развитие гепатита, нефрита, цитопении и др. [19].

Патогенетические механизмы развития лекарственной аллергии

Лекарственные гиперчувствительные реакции существуют столько же, сколько существуют сами лекарственные средства [15]. Тем не менее многие механизмы их формирования до сих пор не раскрыты и для большого числа типов лекарственных гиперчувствительных ре-

Таблица 1
Типы неблагоприятных реакций на лекарственные средства (по Доса, 2014, с изменениями) [5, 6]

Неблагоприятные реакции на лекарства	
Тип А — связаны с фармакологическим действием	Тип В — не связаны с фармакологическим действием
Токсичность препарата	Индивидуальная непереносимость (drug intolerance)
Побочные эффекты	Идиосинкразия
Вторичные эффекты	Гиперчувствительные реакции: иммунные
Взаимодействие препаратов	а) IgE-опосредованные; б) Т-клеточно-опосредованные неиммунные — генез различный

акций до настоящего времени отсутствуют утвержденные диагностические процедуры [6, 20]. Лекарственные средства способны вызывать развитие всех типов иммунопатологических реакций, описанных P.G.N. Gell и R.R.A. Coombs [21], но IgE-опосредованные и опосредованные Т-лимфоцитами реакции являются наиболее частыми из них [1, 22] (табл. 2).

Немедленные аллергические лекарственные гиперчувствительные реакции имеют в основе гиперпродукцию IgE-антител антигенспецифическими В-лимфоцитами. Связывание специфических IgE-антител с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов, взаимодействие их с лекарственным антигеном приводит к высвобождению преформированных медиаторов (гистамина, триптазы), фактора некроза опухолей и вновь образуемых медиаторов (лейкотриенов, простагландинов, кининов, цитокинов) [23, 24]. Данные медиаторы могут быть использованы в качестве диагностических биомаркеров лекарственной гиперчувствительности. Клинически данные реакции проявляются в форме крапивницы, ангиоотека, ринита, конъюнктивита, бронхоспазма, гастроинтестинальных нарушений или анафилаксии, анафилактического шока [25, 26]. Их развитие может наблюдаться при применении чужеродных сывороток, бета-лактамовых антибиотиков, сульфаниламидов, анагезирующих средств, НПВП [24].

Второй тип лекарственных аллергических реакций — цитотоксический. В его основе лежит взаимодействие преимущественно IgG или IgM с антигеном,

фиксированным на мембранах клеток, с последующим развитием повреждения этих клеток, опосредованного комплементом [27]. Клинически он проявляется преимущественно иммунопатологическими реакциями со стороны клеток крови, например иммунной гемолитической анемией [28].

Возникновение некоторых клинических форм лекарственной аллергии может быть обусловлено иммунокомплексными реакциями (III тип по Gell и Coombs). В их основе лежит образование иммунных комплексов, их отложение в сосудистом русле на мембранах эндотелия сосудов мелкого калибра с последующим возникновением тканевых повреждений и нарушениями микроциркуляции [27, 29]. Иммунокомплексные реакции протекают с вовлечением в патологический процесс комплемента, образующиеся при этом анафилотоксины C3a и C5a вызывают высвобождение из тучных клеток и базофилов гистамина, протеолитических ферментов, вазоактивных аминов. Данный механизм является ведущим в развитии сывороточной болезни, васкулитов, системной красной волчанки, гломерулонефрита, феномена Артюса, некоторых экзантем лекарственного происхождения [29, 30]. Наиболее частой причиной возникновения иммунокомплексного варианта лекарственной аллергии служит применение антибиотиков, сывороток, вакцин, сульфаниламидов, анестетиков, НПВП, современных иммунобиологических препаратов (препаратов на основе моноклональных антител) [29–32].

Однако особое внимание приковано в последние

Таблица 2

Классификация лекарственной аллергии [1, 19, 22]

Тип реакции	Тип иммунного ответа	Патофизиологические механизмы	Клинические симптомы	Типичная хронология реакции
I	IgE	Дегрануляция тучных клеток и базофилов	Анафилактический шок, ангиоотек, крапивница, бронхоспазм	В пределах 6 ч после последнего приема лекарства
II	IgG	IgG- и комплемент-зависимая цитотоксичность	Цитопения	5–15-й дни после начала воздействия лекарства
III	IgM или IgG и комплемент	Отложение иммунных комплексов	Сывороточная болезнь, крапивница, васкулит	7–8-й дни для сывороточной болезни и крапивницы, 7–21-й дни для васкулита после воздействия лекарства
IVa	Th1 (IFN- γ , IFN- α)	Индукцированное моноцитами воспаление	Экзема	1–21-й дни после начала воздействия лекарства
IVb	Th2 (IL-5, IL-4/IL-13)	Эозинофильное воспаление	Пятнисто-папулезная экзантема	От 1 до нескольких дней от начала воздействия лекарства для фиксированного дерматита
IVc	Цитотоксические клетки (перфорин, гранзим B)	Апоптоз кератиноцитов, опосредованный CD4 или CD8	Пятнисто-папулезная экзантема, фиксированный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, пустулярная экзантема	1–2-й день после начала воздействия лекарства для фиксированного дерматита 4–28-й дни после начала воздействия лекарства для синдрома Стивенса–Джонсона
IVd	T-клетки (IL-8/CXCL-8, IL-17)	Нейтрофильное воспаление	Острый генерализованный экзематозный пустулез	Через 1–2 дня после начала воздействия лекарства (но возможно в отдаленные сроки)

годы к замедленным аллергическим реакциям на лекарственные средства, которые опосредуются Т-лимфоцитами. Наиболее частой мишенью для реагирующих на лекарственные препараты Т-лимфоцитов является кожа, но в патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы. Сначала осуществляется процессинг лекарственного антигена дендритными клетками, затем антиген транспортируется в регионарные лимфоузлы, где презентуется Т-клеткам. В последующем антигенспецифические Т-лимфоциты мигрируют в орган-мишень, после экспозиции антигена они активируются и секретируют провоспалительные цитокины, которые вызывают развитие воспаления и повреждение тканей [23]. Клинически замедленные лекарственные гиперчувствительные реакции чаще всего проявляются в виде симптомов поражения кожи: возникновение зудящей пятнисто-папулезной сыпи, фиксированных лекарственных сыпей, васкулита, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса–Джонсона, генерализованных буллезных фиксированных лекарственных сыпей, острого генерализованного экзематозного пустулеза и симметричных, связанных с приемом лекарств интертригинозных и расположенных на сгибабельных поверхностях конечностей экзантем [33, 34]. Внутренние органы также могут быть вовлечены в патологический процесс (изолированно или в сочетании с кожными симптомами, в результате чего развиваются гепатит, поражения почек, гиперчувствительный пневмонит, цитопении [35, 36].

Отмечено также, что в развитии аллергических реакций к фармакологическим препаратам у одного и того же пациента возможно участие нескольких типов иммунологических реакций. Так, в развитии аллергии к инсулину доказано участие как IgE-опосредованных, так и клеточно-опосредованных реакций [37–39].

Многие лекарственные препараты и/или их метаболиты являются гаптенами, но, связываясь с белками, образуют полный антиген. Такие вновь образовавшиеся антигены могут вызвать развитие как IgE-опосредуемых, так и Т-клеточно-опосредованных лекарственных гиперчувствительных реакций [15, 40].

Большой интерес вызывают современные исследования, свидетельствующие о несомненной связи риска развития как немедленных, так и замедленных аллергических лекарственных реакций с генетическими факторами [15, 41, 42]. Об этом свидетельствует, в частности, выявленная взаимосвязь между синдромом Стивенса–Джонсона, эпидермальным токсическим некролизом, индуцированными карбамазепином, и антигеном HLA-B*1502 [43], а также ассоциация полиморфизма генов ИЛ-4 и ИЛ-10 с немедленными лекарственными гиперчувствительными реакциями на бета-лактамы антибиотики [44].

В последние годы установлено, что вирусные инфекции, включая все герпесвирусы, могут спровоцировать лекарственную гиперчувствительную реакцию, появление кожных сыпей, если лекарство (чаще всего антибиотик) применяется в период инфекционного процесса. Клинические проявления могут быть и весьма серьезными — в виде DRESS-синдрома (лекарственно-обус-

ловленная эозинофилия с системными симптомами) и иных системных проявлений [15, 45–48].

Гиперчувствительные реакции на лекарственные препараты чаще возникают у пациентов, включая детей, страдающих аллергическими заболеваниями. Это может быть связано с изменением метаболических функций организма по биотрансформации лекарственных соединений и, в частности, с изменением активности их ацетилирования, образования антигенных детерминант при взаимодействии с белками организма [49].

Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности

Как уже указывалось выше, клинические проявления лекарственной гиперчувствительности могут быть немедленными и отсроченными относительно времени приема лекарственного средства. Кроме того, выделяют системные (анафилаксия, лекарственная лихорадка, сывороточная болезнь) и органоспецифические варианты лекарственных аллергических реакций. В современной литературе подчеркивается, что основным органом-мишенью при лекарственной гиперчувствительности является кожа, однако и другие органы также могут быть вовлечены в патологический процесс: система кроветворения (эозинофилия, цитопения, гемолитическая анемия), респираторная система (ринит, бронхоспазм, отек гортани, эозинофильный легочный инфильтрат), мочевыделительная система (гломерулонефрит, нефротический синдром, интерстициальный нефрит), гепатобилиарная система (гепатоцеллюлярные поражения, холестаза) [16, 36, 50].

Рассмотрим особенности основных синдромов, характерных для лекарственной гиперчувствительности, включая описанные относительно недавно.

Кожные поражения при лекарственной аллергии. Наиболее частыми при лекарственной аллергии являются кожные симптомы, что обусловлено высокой иммунной активностью кожи [51–53]. Сыпи носят полиморфный характер. Они сопровождаются зудом, наиболее выраженным при кореподобной и скарлатиноподобной сыпи [52].

Макулопапулезная сыпь. Папулезная и/или кореподобная сыпь составляет 75–90% лекарственно-индуцированных кожных высыпаний [54].

Дебют сыпи, как правило, наблюдается через 1 нед после начала лечения [55]. При отсутствии других проявлений эти высыпания обычно не представляют опасности. Преобладающим типом клеток в этом случае являются цитотоксические CD4⁺ Т-клетки [22]. Однако возможно прогрессирование высыпаний до более серьезных проявлений, включая токсический эпидермальный некролиз, который опосредован преимущественно CD8⁺ цитотоксическими Т-клетками [51, 56]. В основном же данные кожные изменения исчезают через несколько дней после прекращения приема препарата, что часто сопровождается обширным отшелушиванием эпидермиса, которое может оставить участки депигментации. Основной сложностью клинической

диагностики подобных патологических состояний является дифференциальный диагноз с инфекционными экзантемами. Некоторые клинические варианты лекарственной гиперчувствительности реализуются при определенном сочетании инфекционных агентов и лекарственных средств. Пример — риск возникновения экзантемы при применении антибактериальных препаратов группы аминопенициллинов у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр [46, 47].

Крапивница. В настоящее время также рассматривается в качестве довольно типичного варианта лекарственных сыпей, но при лекарственной аллергии встречается все же реже, чем макулопапулезная сыпь. Представляет собой зудящие волдыри различных размеров и локализации, исчезающие бесследно в течение 24 (48) часов, иногда ассоциированные с отеками Квинке. Волдыри обычно появляются достаточно быстро — от нескольких минут до нескольких часов после приема препарата, могут быть компонентом анафилактических реакций, в том числе фатальных. У части пациентов лекарственная крапивница имеет в основе IgE-опосредованные аллергические реакции [52]. Однако в большинстве случаев лекарственной гиперчувствительности наблюдаются псевдоаллергические варианты крапивницы, которые могут быть вызваны НПВП, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими лекарственными средствами [57]. У лиц, страдающих хронической крапивницей, в 30% случаев отмечается аллергия на НПВП.

Ангиоотек лекарственного происхождения. Клинически характеризуется быстрым развитием в области губ, век, иногда ушных раковин, на тыльной поверхности кистей и стоп, в области половых органов [58].

Фиксированный дерматит. Это интересный тип лекарственной сыпи, состоящий из одного или нескольких элементов (эритематозных, буллезных, в виде бляшек) различных форм и размеров, с четкими границами. Установлено [59], что они повторяются в одном и том же месте каждый раз, когда вводят определенный препарат. Прекращение введения лекарства сопровождается обычно редукцией симптомов, однако часто с сохранением остаточной гиперпигментации, что позволяет легко определить пораженную область. При повторном введении антигена симптомы рецидивируют в течение примерно 2 ч, количество элементов часто увеличивается. Данный клинический вариант обычно ассоциирован с CD8⁺ Т-клетками [60]. Если площадь вовлечения кожи невелика, то течение, как правило, благоприятное, однако при распространенном процессе прогноз может быть более серьезным, с системными симптомами в виде лихорадки, артралгии, что требует дифференциальной диагностики с синдромом Стивенса–Джонсона [59].

Острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP). Одна из наиболее серьезных форм лекарственной аллергии, описанных в последние годы. Данное патологическое состояние обычно включает в себя острую лихорадку (выше 38°C) и кожные высыпания в виде мелких пустул на фоне эритемы, появляющейся, как правило, в течение

нескольких часов после применения причинно-значимых лекарств [61]. В процесс в 25% случаев могут вовлекаться слизистые оболочки, но течение при этом может быть достаточно благоприятным. Характерны нейтрофилез, умеренная эозинофилия. В некоторых случаях наблюдаются отечность лица и рук, но поражения внутренних органов в целом малохарактерны. Лекарственные препараты, чаще всего вызывающие синдром AGEP, включают бета-лактамы, НПВП, хинолоны, макролиды, блокаторы кальциевых каналов, а также противомаларийные препараты, такие как хлорохин. Не установлено убедительных генетических маркеров, ассоциированных с AGEP [62].

Синдром лекарственной гиперчувствительности (DiHS или DHS — drug induced hypersensitivity), DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Эти синдромы представляют собой реакции на лекарственные средства, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами, потенциально угрожающие жизни. Впервые они были описаны относительно недавно, при применении противосудорожных препаратов [63]. Клинические характеристики включают в себя острое начало, сыпь, лихорадку и по меньшей мере один из синдромов (лимфаденит, гепатит, нефрит, пневмония, кардит, тиреоидит) в сочетании с гематологическими нарушениями (эозинофилия, атипичные лимфоциты, тромбоцитопения, лейкопения) [64]. Сыпь, однако, может присутствовать не всегда, ее характеристики могут значительно отличаться у разных пациентов. Смертность может достигать 10%, наиболее часто — от печеночной недостаточности. Обычно дебют симптомов отсрочен на 2–6 нед от начала приема причинно-значимого лекарственного средства, что является важным диагностическим критерием [65]. Симптомы могут продолжаться в течение недель и месяцев после отмены лекарств. Самыми распространенными препаратами, связанными с DRESS/DiHS, являются карбамазепин и другие ароматические противосудорожные препараты, сульфаниламиды, аллопуринол, ряд препаратов против ВИЧ. По механизму развития относится к реакциям IVb типа. Важная роль в развитии этого синдрома отводится реактивации вируса герпеса 6-го типа, а также других герпесвирусы инфекций (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 7-го типа) [66].

Многоформная экссудативная эритема. Характеризуется полиморфными высыпаниями в виде эритемы, мишеневидных папул, которые могут прогрессировать до везикулезных и буллезных поражений, на месте которых образуются эрозии [67]. Высыпания преимущественно локализуются на кистях, стопах, верхних и нижних конечностях. Может наблюдаться вовлечение слизистых оболочек. Многоформная эритема — полиэтиологическое заболевание, имеющее в основе преимущественно реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам или к инфекции, однако в некоторых случаях ассоциированное с иными патологическими состояниями, в частности с болезнью Кавасаки [68]. Лечение пациентов основано на отмене причинно-значимых лекарственных средств или лече-

нии имеющихся инфекционных заболеваний. В ряде случаев течение является рекуррентным, что обусловлено неустранимой антигенной стимуляцией [69, 70].

Синдром Стивенса–Джонсона. Многими специалистами рассматривается как тяжелая форма многоформной экссудативной эритемы, при которой наблюдается большая площадь вовлечения кожи в патологический процесс в виде полиморфных высыпаний, включающих образование булл, изъязвлений, с поражением слизистых оболочек, внутренних органов, с лихорадкой, выраженным недомоганием [70, 71]. Другие исследователи [72, 73] рассматривают данный синдром как самостоятельное заболевание, близкое по генезу к синдрому токсического эпидермального некролиза. Они считают оба этих синдрома формами аномальных некротических реакций кожи и слизистых оболочек на лекарственные средства и/или инфекции, сопровождающихся отслойкой эпидермиса и эпителия. Исторически они были классифицированы как формы многоформной экссудативной эритемы, но в настоящее время рассматриваются и как различные с ней заболевания [72, 73].

Токсический эпидермальный некролиз. Это тяжелый вариант лекарственной аллергии, протекающий с буллезным поражением кожи, смертность при котором достигает 30% [74]. Некоторые авторы [53, 71] рассматривают в качестве более мягкой его формы синдром Стивенса–Джонсона. Различия заключаются в площади поражения кожи и в характере кожных изменений. В дебюте болезни обычно отмечаются внезапное повышение температуры, недомогание с последующими высыпаниями, которые болезненны на ощупь. Затем начинают формироваться пузыри, появляется классический симптом Никольского, при котором нежное боковое давление приводит к отторжению эпидермиса. Гистологически это соответствует широко распространенному апоптозу кератиноцитов с разделением между дермой и эпидермисом. В процесс вовлекаются слизистые оболочки рта и половых органов, а также кишечника и глаз, что иногда приводит к слепоте [75]. Эти реакции иммуноопосредованы, описаны HLA-ассоциации с конкретными препаратами [62]. Вызывают кожные проявления в основном цитотоксические Т-клетки, однако и другие клетки могут играть важную роль в формировании данного синдрома [76]. Среди основных молекул, которые опосредуют токсическое повреждение кератиноцитов как при этом синдроме, так и при синдроме Стивенса–Джонсона, особое значение имеют гранулизин, фактор некроза опухолей и некоторые другие молекулы. Их определение предлагается в качестве диагностических тестов при ведении пациентов с данными заболеваниями [77–79].

Кроме описанных выше вариантов поражения кожи возможны и другие кожные реакции на лекарственные средства:

фотодерматиты — эритематозные высыпания на открытых участках тела, возможно образование везикул, булл [80];

феномен Артюса–Сахарова — местная аллергическая реакция в виде инфильтрата, абсцесса;

узловатая эритема — подкожные узлы красного цве-

та, локализующиеся преимущественно на передней поверхности голени, может сопровождаться субфебрилитетом, недомоганием, артралгиями и миалгиями;

аллергический васкулит — симметричные высыпания, оставляющие длительную пигментацию, обычно локализующиеся в нижней трети голени, на лодыжках, ягодицах;

контактный аллергический дерматит — в месте действия лекарственных средств появляются эритема, отек, возможно возникновение везикул, булл [51].

Системные и органические поражения при лекарственной аллергии. Как было указано выше, несмотря на то, что основным органом-мишенью при лекарственной аллергии является кожа, и другие органы могут быть вовлечены в патологический процесс, также возможны системные эффекты.

Анафилаксия. Это серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности. В клинической практике встречаются аналогичные по клинической картине состояния, называемые неаллергической анафилаксией. Анафилактический шок относится к наиболее тяжелым угрожающим жизни проявлениям анафилаксии на контакт с аллергеном (лекарственным средством), сопровождающимся выраженными гемодинамическими нарушениями, которые приводят к недостаточности кровообращения и гипоксии всех жизненно важных органов. Отмечается высокая летальность [81–83].

Сывороточная болезнь. Представляет собой острую аллергическую реакцию, развивающуюся по иммунокомплексному механизму, в основном в ответ на введение гетерологичных сывороток, бета-лактамов антибиотиков, сульфаниламидов, цитостатиков, НПВП, моноклональных антител [27, 30, 31]. Симптомы появляются через 1–3 нед после начала лечения в виде высыпаний (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь), лихорадки, артралгий (в основном крупных суставов), лимфаденопатии. Длительность заболевания составляет от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от тяжести.

Лекарственная лихорадка. Как проявление лекарственной аллергии может быть спровоцирована, например, применением бета-лактамов антибиотиков и иных противомикробных средств [84, 85]. Характеризуется подъемом температуры от субфебрильных значений до 39°C, от кратковременного ее повышения до длительного. Развивается по иммунокомплексному или клеточно-опосредованному механизму. В отличие от других лихорадок, у пациента сохраняется относительно хорошее самочувствие. Через 2–3 сут после отмены причинно-значимого лекарственного средства лихорадка исчезает. При повторном назначении препарата она возобновляется через несколько часов [85].

Особенности проявления лекарственных аллергических реакций у детей. Большинство аллергических реакций на лекарственные средства у детей связано с бета-лактамовыми антибиотиками, далее по частоте встречаемости идут НПВП, реже — макролидные антибиотики, сульфаниламиды, противосудорожные препараты, рентгеноконтрастные вещества, химиотерапев-

тические препараты и иные лекарственные средства [86]. Факторами риска формирования лекарственной аллергии у детей являются острые респираторные вирусные инфекции, особенно у предрасположенных к аллергии лиц, инфицирование вирусами группы герпеса [46, 87, 88]. Атопия, бронхиальная астма, крапивница, атопический дерматит — существенные факторы риска формирования детской лекарственной аллергии [86]. Основной трудностью в ее диагностике является дифференциация папулезной/кореподобной сыпи с возможными вирусными экзантемами, которые наблюдаются очень часто в этой возрастной группе [86]. Дифференциальный диагноз зачастую является сложным, предлагается оценить временное соотношение между введением лекарственного средства и дебютом реакции; важно учитывать состояние кожи, слизистых оболочек, наличие лихорадки, лимфаденопатии, изменения лабораторных анализов (эозинофилия периферической крови, повышение уровня печеночных трансаминаз).

В современной литературе признано, что основными клиническими проявлениями лекарственной гиперчувствительности у детей являются различные кожные сыпи, крапивница [56]. Реже отмечается возникновение других проявлений: аллергического ринита, ангиоотека, приступов бронхиальной астмы, стоматита, геморрагического васкулита, энтерита, лихорадки, анафилактического шока, синдрома Стивенса–Джонсона, синдрома Лайела [86, 89–91].

Превалирующие симптомы лекарственной гиперчувствительности у детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, дерматореспираторным синдромом различны. У детей с бронхиальной астмой наиболее частыми проявлениями лекарственной аллергии являются приступы бронхиальной астмы (35,6%), на втором месте по частоте возникновения — крапивница (28,6%); у 19,5% детей аллергия проявляется различными экзантемами, у 11,7% пациентов — в виде ангиоотека [49]. У больных атопическим дерматитом детей наиболее частым проявлением лекарственной аллергии служит обострение атопического дерматита (44,8%), на втором месте — крапивница и ангиоотек, обнаруживаемые с одинаковой частотой (10%), развитие экзантем отмечено у 16,8% больных этим заболеванием [49]. У детей с сочетанными проявлениями кожной и респираторной аллергии лекарственные гиперчувствительные реакции наиболее часто манифестируют обострением атопического дерматита (37,5%), возникновением ангиоотека (22,5%), реже — приступами бронхиальной астмы (17,5%) и крапивницы (15,6%) [16, 49, 86].

Современные подходы к диагностике лекарственной аллергии

Имеющиеся в настоящее время научные данные пока, по-видимому, не позволяют сформировать исчерпывающий комплекс мероприятий по диагностике лекарственной аллергии. В связи с этим определяющее значение по-прежнему имеют методы общеклинической

диагностики, особенно данные анамнеза (аллергологического, фармакологического, семейного), общеклинического обследования с выявлением основных синдромов, свойственных лекарственной аллергии. Для диагностики некоторых клинических и патогенетических вариантов лекарственной аллергии могут быть применены тесты *in vivo* и некоторые биологические тесты *in vitro* [92, 93]. Однако перечень сертифицированных для практического использования методов исследования лекарственной аллергии по-прежнему довольно скуден. Большинство методов не вышли за рамки исследовательских проектов.

Тщательно собранный клинический анамнез имеет принципиальное значение в диагностике лекарственной аллергии [93]. Перечень вопросов можно считать классическим: важно установить последовательность возникновения симптомов, их продолжительность и связь с приемом лекарственных средств, на которые предположительно развились гиперчувствительные реакции; оценить временной интервал между приемом лекарственных средств (последней дозы) и возникновением реакции, влияние прекращения лечения на динамику симптомов, а также результаты использования в прошлом других лекарств того же класса [1, 49]. Существенное значение имеют сведения о наличии аллергических реакций и болезней у родственников больного, в том числе реакций на лекарственные препараты. Данные аллергологического и фармакологического анамнеза дают основание заподозрить развитие лекарственной аллергии или с большой долей вероятности отвергнуть ее наличие у пациентов. Следует учитывать, что от 1 до 10% людей с лекарственной аллергией имеют синдром множественной лекарственной непереносимости (непереносимость трех и более ни структурно, ни фармакологически не связанных лекарств) [94–99].

Что касается инструментальных и лабораторных методов исследования при лекарственной аллергии, то в большинстве современных литературных источников подчеркивается, что их выбор определяется особенностями клинических проявлений, выраженностью системных и органоспецифических симптомов, предполагаемым иммунным механизмом лекарственной гиперчувствительной реакции. В связи с этим в список методов включены гемограмма, рентгенологическое исследование легких, исследование функций печени и почек, определение антинуклеарных и антицитоплазматических антител, специфические иммунологические тесты, в некоторых случаях — биопсия тканей [93]. Тщательное клиническое исследование больных с лекарственной гиперчувствительностью позволяет оценить характер, тяжесть и опасность симптомов и провести адекватное состоянию больного лабораторное обследование [100]. Такой подход в значительной части случаев помогает обеспечить правильную постановку диагноза. В острой фазе возникшей гиперчувствительной реакции он облегчает принятие решения относительно продолжения или прекращения проводимого лечения, которое могло спровоцировать формирование лекарственной гиперчувствительной реакции.

Если опасность ухудшения состояния больного существует, подозреваемые лекарства следует немедленно отменить.

Также несомненно, что весомым дополнением к анамнестическим и общеклиническим данным при диагностике течения лекарственной аллергии являются методы исследования по выявлению виновного антигена и биомаркеров, свойственных конкретным реакциям гиперчувствительности. В этом направлении на протяжении последних лет ведутся интенсивные исследования [1, 93]. Аллергологическая диагностика может быть проведена с использованием методов *in vivo* и *in vitro*.

Методы *in vivo* (кожные тесты, провокационные тесты), как правило, доступны с экономических позиций, клинически информативны. Однако данные тесты могут быть выполнены не ранее 4–6 нед после купирования лекарственной гиперчувствительной реакции, требуют соблюдения специальных условий. Это снижает их значимость, так как не позволяет применять в условиях экстренной диагностики и терапии (диагностика *post-factum*).

В тех случаях, когда исключить диагноз лекарственной аллергии на основании анамнестических и клинических данных не представляется возможным, должна проводиться специализированная аллергологическая диагностика в специализированных центрах. Она позволяет установить диагноз и рекомендовать альтернативную фармакотерапию. Аллергологическая диагностика (кожное тестирование, провокационные тесты) может проводиться только после сбора данных аллергологического и фармакологического анамнеза. Вопрос о применении аллергологического обследования для подтверждения аллергической природы лекарственных гиперчувствительных реакций чаще всего встает в отношении антибиотиков, НПВП, анестетиков.

Кожные тесты. Кожное тестирование является вполне доступным методом для диагностики лекарственной гиперчувствительности [92, 101]. Однако информации о наличии стандартных диагностических аллергенов на основе лекарственных средств в литературе мы не обнаружили (по крайней мере, в России). Постановка прик-тестов и внутрикожных проб особенно важна с целью выявления IgE-зависимых механизмов лекарственной аллергии [100]. Прик-тесты рекомендуются для начального скринингового исследования [102]. Внутрикожные тесты могут быть выполнены при отрицательных результатах прик-тестов, они достаточно информативны в случаях развития немедленных гиперчувствительных реакций к бета-лактамам антибиотикам, гепарину, в некоторых случаях — при замедленных реакциях. Для выявления доказательств возможного развития Т-клеточно-опосредованных лекарственных гиперчувствительных реакций замедленного типа выполняют патч-тесты (аппликационные накожные тесты) и/или внутрикожные пробы [103–105]. В некоторых случаях отрицательные результаты кожного тестирования обусловлены тем, что иммуногенными свойствами обладает не сам препарат, а его метаболиты. В этих ситуациях для подтверждения диагноза

могут быть использованы лекарственные провокационные тесты.

Лекарственные провокационные тесты. Являются «золотым стандартом» для выявления лекарства, вызвавшего развитие гиперчувствительных реакций [106]. Постановка провокационных тестов с лекарством, применение которого считается причиной развития побочного эффекта, может подтвердить или исключить диагноз лекарственной гиперчувствительной реакции. Выполнение такого рода тестов проводится не ранее чем через месяц после перенесенной первоначальной лекарственной аллергической реакции, только специально обученным персоналом в специализированных центрах, имеющим опыт по раннему выявлению гиперчувствительных реакций и готовым оказать адекватную лечебную помощь в случае возникновения угрожающих жизни состояний [107].

Противопоказанием для проведения провокационного теста является наличие угрожающей жизни больного лекарственной гиперчувствительной реакции (анафилактический шок, другие системные аллергические реакции, тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, васкулит).

Способы введения подозреваемого лекарственного препарата при проведении провокационного теста в принципе те же, что и при первоначальном его приеме. В то же время предпочтение отдается пероральному пути его введения, что связывается с меньшим риском возникновения гиперчувствительных лекарственных реакций при введении препарата *per os* [108].

Биологические тесты *in vitro*. На разработку биологических методов диагностики лекарственных гиперчувствительных реакций возлагаются большие надежды [109]. Такие методы предпочтительны для пациентов, получающих лечение одновременно многими лекарственными препаратами, а также в случае возникновения тяжелых гиперчувствительных реакций, когда проведение тестов *in vivo* с медикаментами является противопоказанным. Выполнение данного вида исследований безопасно для больного и возможно на пике клинических проявлений.

Среди тестов *in vitro* большинство методов, внедренных в клиническую практику, основано на измерении аллергенспецифических IgE-антител к лекарственным аллергенам. Однако лекарственные гиперчувствительные IgE-зависимые реакции, по-видимому, менее распространены, чем, например, гиперчувствительные реакции замедленного типа (опосредованные Т-лимфоцитами) [93]. Кроме того, коммерческие наборы для определения специфических IgE имеются лишь для ограниченного количества лекарственных средств, включая амоксициллин, ампициллин, цефаклор, пенициллин, инсулин (бычий, свиной, человеческий), адренкортикотропный гормон, суксаметоний и некоторые другие препараты [93, 110]. Отсутствие специфических IgE к исследуемым лекарственным средствам (отрицательные результаты тестов) не означает, что в этом случае лекарственная аллергия немедленного типа может быть отвергнута полностью.

Определение уровня специфических по отношению к медикаментам IgM или IgG может быть оправданным в случаях вызванной медикаментозными средствами цитопении, гиперчувствительных реакций на вакцины или декстраны. Чувствительность этих тестов остается неисследованной, они мало применяются в диагностических целях [111].

Среди иных (не IgE) методов диагностики лекарственной гиперчувствительности *in vitro* используются тесты, основанные на детекции медиаторов, высвобождаемых из различных эффекторных клеток, задействованных в патогенезе лекарственной гиперчувствительности:

определение цистеиновых лейкотриенов, продуцируемых *in vitro* изолированными лейкоцитами периферической крови после стимуляции лекарственным аллергеном [112];

определение содержания в сыворотке крови гистамина, триптазы, гранзима, выделяемых из базофилов и тучных клеток в случаях острых лекарственных аллергических реакций, включая анафилаксию [113];

определение цитокинов, высвобождаемых лимфоцитами.

В настоящее время активно изучается также возможность использования для диагностики лекарственной гиперчувствительности методов, основанных на изучении клеток, участвующих в иммунном ответе. К таким методам относятся следующие.

Тест высвобождения гистамина из базофилов с флюориметрическим определением. Представляется весьма перспективным и в настоящее время активно изучается на предмет возможного использования для выявления гиперчувствительных реакций на определенные лекарства [114–116].

Тест активации базофилов. Также является одним из тестов, применяемых для диагностики лекарственной аллергии. Базофилы с высоким сродством их рецепторов к IgE используются в данном тесте в качестве индикаторных клеток. Базофилы, активированные аллергенами в присутствии аллергенспецифических IgE, экспрессируют на своих мембранах маркеры активации, такие как CD63 и CD203c, а также внутриклеточные маркеры. Данные изменения в базофилах могут быть зафиксированы методом проточной цитометрии с использованием специфических моноклональных антител к маркерам активации. При диагностике лекарственной аллергии используют донорские базофилы, сыворотку пациента с предполагаемой лекарственной аллергией и причинно-значимый антиген [117].

Реакции бласттрансформации лимфоцитов с различными лекарственными аллергенами и некоторые другие методы.

Иммунологические лабораторные методы, перечисленные выше, такие как тест высвобождения гистамина из базофилов (под влиянием диагностируемого лекарственного средства), тест активации базофилов, тест высвобождения цистеиновых лейкотриенов, тесты активации лимфоцитов, реакции бласттрансформации лимфоцитов, в отдельных случаях могут быть весьма полезны, однако в повседневной клинической

практике в настоящее время они практически не используются, так как пока недостаточно стандартизованы для диагностики лекарственной аллергии [93]. Информативность многих из них убедительно не доказана и дальнейшее развитие требует значительных финансовых затрат.

Следует подчеркнуть, что окончательно подтвердить или исключить наличие гиперчувствительности к тем или иным лекарственным средствам только на основе тестов *in vitro* в настоящее время не представляется возможным. Результаты тестов должны быть интерпретированы в совокупности с данными анамнеза и клиническими показателями [93].

Последние достижения в области генетики выявили ряд HLA-аллелей, связанных с формированием гиперчувствительных лекарственных реакций, преимущественно влияющих на кожу. Например, выявленные ассоциации между гиперчувствительностью к абакавиру и HLA-B*57:01, а также между карбамазепин-индуцированным синдромом Стивенса–Джонсона и HLA-B*15:02 реализованы в клинической практике — разработаны тест-системы для выявления предрасположенных лиц, что позволяет реализовать в их отношении профилактику лекарственной аллергии к карбамазепинам (ограничение их применения) [42].

Заключение

Гиперчувствительные иммунные реакции на лекарственные средства, согласно современным представлениям, проявляются преимущественно либо в виде реакций немедленного типа (в течение 1–6 ч после приема препарата в разной форме — от легких проявлений до угрожающих жизни симптомов анафилаксии), либо в виде реакций замедленного типа (от нескольких часов до нескольких дней приема причинно-значимого средства, проявляясь клинически в первую очередь в виде экзантем). Специфическая диагностика лекарственной аллергии проводится с использованием тестов *in vivo* (прик-тесты, внутрикожное тестирование, патч-тесты, провокационные тесты) и *in vitro* (определение специфических IgE к лекарственным средствам, тесты активации базофилов, реакции бласттрансформации лейкоцитов, количественное определение цитокинов и других белков, например гранзима и триптазы в периферической крови). Однако в настоящее время не все эти методы доступны в реальной клинической практике, перечень коммерческих наборов для диагностики лекарственной аллергии ограничен. При ведении пациентов важно опираться на данные анамнеза и общеклинического обследования, учитывать имеющиеся сведения об ассоциации лекарственной аллергии и инфицирования вирусами группы герпеса, особенно в детской популяции, о наличии наследственной предрасположенности к формированию некоторых форм лекарственной аллергии.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. 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; 69(4): 420–437, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12350>.
2. Gomes E., Cardoso M.F., Praca F., Gomes L., Marino E., Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1597–1601, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02070.x>.
3. Dao R.-L., Su S.-C., Chung W.-H. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. *Asia Pac Allergy* 2015; 5(2): 59–67, <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.2.59>.
4. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. М: МИА; 2011; 264 с. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. *Klinicheskaya allergologiya detskogo vozrasta s neotlozhnymi sostoyaniyami* [Clinical allergology of childhood with urgent conditions]. Moscow: MIA; 2011; 264 p.
5. Rawlins M.D., Thompson J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions*. Davies D.M. (editor). Oxford: Oxford University Press; 1991; p. 18–45.
6. Doña I., Barrionuevo E., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Fernandez T.D., Mayorga C., Canto G., Blanca M. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(3): 143–153.
7. Smyth R.M.D., Gargon E., Kirkham J., Cresswell L., Golder S., Smyth R., Williamson P. Adverse drug reactions in children — a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(3): e24061, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>.
8. Ponvert C., Scheinmann P. Allergic and pseudoallergic reactions to analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Pediatr* 2007; 14(5): 507–512, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2007.03.009>.
9. Ayuso P., Blanca-López N., Doña I., Torres M.J., Guéant-Rodríguez R.M., Canto G., Sanak M., Mayorga C., Guéant J.L., Blanca M., Cornejo-García J.A. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(10): 1097–1109, <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12140>.
10. Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M.E. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159(4): 327–345, <http://dx.doi.org/10.1159/000339690>.
11. Newmark J.L., Mehra A., Singla A.K. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice — a review. *Pain Physician* 2012; 15(5): E665–E675.
12. Grigiene G., Norkūnienė J., Kvedariene V. The time delay between drug intake and bronchospasm for nonsteroidal antiinflammatory drugs sensitive patients. *World Allergy Organ J* 2010; 3(12): 266–270, <http://dx.doi.org/10.1097/wox.0b013e3181fdcf5f>.
13. Stone S.F., Phillips E.J., Wiese M.D., Heddle R.J., Brown S.G. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(1): 1–13, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12297>.
14. Erkoçoğlu M., Kaya A., Civelek E., Ozcan C., Cakır B., Akan A., Toyran M., Ginis T., Kocabas C.N. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(2): 160–167, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12047>.
15. Schrijvers R., Gilissen L., Chiriac A.M., Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 31, <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-015-0073-8>.
16. Yazıcıoğlu M. Approach to drug allergies in the childhood. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49(2): 99–103, <http://dx.doi.org/10.5152/tpa.2014.1944>.
17. Blanca M., Romano A., Torres M.J., Fernández J., Mayorga C., Rodríguez J., Demoly P., Bousquet P.J., Merk H.F., Sanz M.L., Ott H., Atanasković-Marković M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64(2): 183–193, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01916.x>.
18. Bircher A.J., Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1): 263–264, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.042>.
19. Pichler W.J., Adam J., Daubner B., Gentinetta T., Keller M., Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010; 94(4): 645–664, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.04.003>.
20. Gómez E., Torres M.J., Mayorga C., Blanca M. Immunologic evaluation of drug allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4(5): 251–263, <http://dx.doi.org/10.4168/air.2012.4.5.251>.
21. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. The classification of allergic reactions underlying disease. In: *Clinical aspects of immunology*. Coombs R.R.A., Gell P.G.H. (editors). London, UK: Blackwell Sci; 1963; p. 317–337.
22. Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139(8): 683–693, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>.
23. Park B.K., Naisbitt D.J., Demoly P. Drug hypersensitivity. In: *Allergy*. New York: Elsevier BV; 2012; p. 321–330, <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7234-3658-4.00020-2>.
24. Macy E. Practical management of patients with a history of immediate hypersensitivity to common non-beta-lactam drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(1): 4, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-015-0584-3>.
25. Limsuwan T., Demoly P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med Clin North Am* 2010; 94(4): 691–710, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.03.007>.
26. Елисеева Т.И. Неотложная аллергология. В кн.: Неотложные состояния в педиатрии. Под ред. Прахова А.В. Н. Новгород: Издательство НГМА; 2005; с. 191–213. Eliseeva T.I. Neotlozhnaya allergologiya. V kn.: *Neotlozhnye sostoyaniya v pediatrii* [Urgent allergology. In: Urgent conditions in pediatrics]. Pod red. Prakhova A.V. [Prakhov A.V. (editor)]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2005; p. 191–213.
27. Leach M.W., Rottman J.B., Hock M.B., Finco D., Rojko J.L., Beyer J.C. Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. *Toxicol Pathol* 2014; 42(1): 293–300, <http://dx.doi.org/10.1177/0192623313510987>.
28. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(4): 635–642, <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2012.678832>.
29. Rojko J.L., Evans M.G., Price S.A., Han B., Waite G., DeWitte M., Haynes J., Freimark B., Martin P., Raymond J.T.,

- Evering W., Rebelatto M.C., Schenck E., Horvath C. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. *Toxicol Pathol* 2014; 42(4): 725–764, <http://dx.doi.org/10.1177/0192623314526475>.
30. Clark B.M., Kotti G.H., Shah A.D., Conger N.G. Severe serum sickness reaction to oral and intramuscular penicillin. *Pharmacotherapy* 2006; 26(5): 705–708, <http://dx.doi.org/10.1592/phco.26.5.705>.
31. Koransky R., Ferastraoar D., Jerschow E. Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(1): 160–161, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.019>.
32. Hanai S., Sato T., Takeda K., Nagatani K., Iwamoto M., Minota S. Drug-induced lupus caused by long term minocycline treatment for acne vulgaris. *Arerugi* 2015; 64(9): 1269–1273, <http://dx.doi.org/10.15036/arerugi.64.1269>.
33. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(2): 142–160, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06878.x>.
34. Bircher A.J., Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2010; 94(4): 711–725, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.04.001>.
35. Ghane Shahrbaf F., Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015; 4(3): 57–60, <http://dx.doi.org/10.12861/jrip.2015.12>.
36. Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T., Märkl B., Foerg W., Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012; 6: 63–74, <http://dx.doi.org/10.2174/1874306401206010063>.
37. Jacquier J., Chik C.L., Senior P.A. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med* 2013; 30(8): 977–985, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12194>.
38. Hoffman A.G., Schram S.E., Ercan-Fang N.G., Warsaw E.M. Type I allergy to insulin: case report and review of localized and systemic reactions to insulin. *Dermatitis* 2008; 19(1): 52–58.
39. Kim D., Baraniuk J. Delayed-type hypersensitivity reaction to the meta-cresol component of insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(2): 194–195, [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60645-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60645-X).
40. Faulkner L., Meng X., Park B.K., Naisbitt D.J. The importance of hapten-protein complex formation in the development of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(4): 293–300, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000078>.
41. Oussalah A., Mayorga C., Blanca M., Barbaud A., Nakonechna A., Cernadas J., Gotua M., Brockow K., Caubet J.C., Bircher A., Atanaskovic M., Demoly P., Kase-Tanno L., Terreehorst I., Laguna J.J., Romano A., Guéant J.L.; Task force “Genetic predictors of drug hypersensitivity” of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy* 2015, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12821>. [Epub ahead of print].
42. Pirmohamed M., Ostrov D.A., Park B.K. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 236–244, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.022>.
43. 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; 428(6982): 486, <http://dx.doi.org/10.1038/428486a>.
44. Guglielmi L., Fontaine C., Gougat C., Avinens O., Eliaou J.F., Guglielmi P., Demoly P. IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women. *Allergy* 2006; 61(8): 921–927, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01067.x>.
45. Caubet J.C., Kaiser L., Lemaître B., Fellay B., Gervais A., Eigenmann P.A. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 218–222, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.025>.
46. Hubiche T., Milpied B., Cazeau C., Taïeb A., Léauté-Labrèze C. Association of immunologically confirmed delayed drug reaction and human herpesvirus 6 viremia in a pediatric case of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 2011; 222(2): 140–141, <http://dx.doi.org/10.1159/000324506>.
47. Özcan D., Seğkin D., Bilezikçi B., Arslan H. The role of human herpesvirus-6, Epstein–Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *Int J Dermatol* 2010; 49(11): 1250–1254, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04531.x>.
48. Camous X., Calbo S., Picard D., Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012; 24(6): 730–735, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2012.07.010>.
49. Балаболкин И.И. Лекарственная аллергия у детей: клинико-патогенетические варианты, диагностика и профилактика. *Российский педиатрический журнал* 2011; 1: 49–53. Balabolkin I.I. Drug allergy in children: clinical and pathogenetic types, diagnosis and prevention. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* 2011; 1: 49–53.
50. Ferrusquía J., Pérez-Martínez I., Gómez de la Torre R., Fernández-Almira M.L., de Francisco R., Rodrigo L., Riestra S. Gastroenterology case report of mesalazine-induced cardiopulmonary hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21(13): 4069–4077, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.4069>.
51. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М; 2014. Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu lekarstvennoy allergii* [Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of drug allergy]. Moscow; 2014.
52. Marzano A.V., Borghi A., Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: the skin. *Eur J Intern Med* 2016; 28: 17–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.017>.
53. Utrecht J., Naisbitt D.J. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev* 2013; 65(2): 779–808, <http://dx.doi.org/10.1124/pr.113.007450>.
54. Żukiewicz-Sobczak W.A., Wróblewska P., Adamczuk P., Zwoliński J., Oniszczuk A., Woźniak-Buciora P., Siłny W. Drugs as important factors causing allergies. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32(5): 388–392, <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2014.44021>.
55. Valeyrie-Allanore L., Sassolas B., Roujeau J.C. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007; 30(11): 1011–1030, <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200730110-00003>.

56. Segal A.R., Doherty K.M., Leggott J., Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007; 120(4): e1082–e1096, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2321>.
57. Kowalski M.L., Woessner K., Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 245–251, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>.
58. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. М; 2013. Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu krapivnitsy* [Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of urticaria]. Moscow; 2013.
59. Flowers H., Brodell R., Brents M., Wyatt J.P. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J* 2014; 107(11): 724–727, <http://dx.doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000195>.
60. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(4): 316–321, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832cda4c>.
61. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J.N., Vaillant L., Roujeau J.C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) — a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28(3): 113–119, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x>.
62. Pavlos R., Mallal S., Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012; 13(11): 1285–1306, <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.12.108>.
63. Shear N.H., Spielberg S.P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82(6): 1826–1832, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI113798>.
64. Walsh S.A., Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(1): 6–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x>.
65. Cacoub P., Musette P., Descamps V., Meyer O., Speirs C., Finzi L., Roujeau J.C. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124(7): 588–597, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>.
66. Picard D., Janela B., Descamps V., D'Incan M., Courville P., Jacquot S., Rogez S., Mardivirin L., Moins-Teisserenc H., Toubert A., Benichou J., Joly P., Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010; 2(46): 46–62, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3001116>.
67. Lamoreux M.R., Sternbach M.R., Hsu W.T. Erythema multiforme. *Am Fam Physician* 2006; 74(11): 1883–1888.
68. Eun L.Y., Go J.W., Kang W.H., Kim S.H., Cho H.K. Erythema multiforme associated with Kawasaki Disease in a Korean child. *Eur J Dermatol* 2010; 20(4): 524–525, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2010.0972>.
69. Beckwith H. Erythema multiforme: a simple rash or sinister sign? *BMJ Case Rep* 2012; 2012: bcr1120115072, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.11.2011.5072>.
70. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией. М; 2015. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Soyuz pediatrov Rossii. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s mnogofornnoy ekssudativnoy eritemoy i toksikodermiyey* [Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. Federal guidelines for the provision of medical care for children with erythema multiforme and toxicodermie]. Moscow; 2015.
71. Chang Y.S., Huang F.C., Tseng S.H., Hsu C.K., Ho C.L., Sheu H.M. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007; 26(2): 123–129, <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0b013e31802eb264>.
72. Łoboda J., Dudzik A., Chomyszyn-Gajewska M. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis — based on literature. *Przegl Lek* 2015; 72(1): 35–37.
73. Wheatley L.M., Plaut M., Schwaninger J.M., Banerji A., Castells M., Finkelman F.D., Gleich G.J., Guttman-Yassky E., Mallal S.A., Naisbitt D.J., Ostrov D.A., Phillips E.J., Pichler W.J., Platts-Mills T.A., Roujeau J.C., Schwartz L.B., Trepanier L.A. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 262–271.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.027>.
74. Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-39>.
75. Roujeau J.C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209(2): 123–129, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.022>.
76. Wei C.Y., Chung W.H., Huang H.W., Chen Y.T., Hung S.I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens–Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(6): 1562–1569.e5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.990>.
77. Chung W.H., Hung S.I., Yang J.Y., Su S.C., Huang S.P., Wei C.Y., Chin S.W., Chiou C.C., Chu S.C., Ho H.C., Yang C.H., Lu C.F., Wu J.Y., Liao Y.D., Chen Y.T. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14(12): 1343–1350, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1884>.
78. de Araujo E., Dessirier V., Laprée G., Valeyrie-Allanore L., Ortonne N., Stathopoulos E.N., Bagot M., Bensussan A., Mockenhaupt M., Roujeau J.C., Tsapis A. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 2011; 20(2): 107–112, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01176.x>.
79. Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens–Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151(7): 514–515, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00016>.
80. Rodríguez-Pazos L., Gómez-Bernal S., Rodríguez-Granados M.T., Toribio J. Photodistributed erythema multiforme. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(8): 645–653, <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.01.024>.
81. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку. М; 2013. Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po anafilakticheskomu shoku* [Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. Federal guidelines for the anaphylactic shock]. Moscow; 2013.
82. Simons F.E., Arduoso L.R., Bilò M.B., Cardona V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M., Lieberman P., Lockey R.F.,

- Muraro A., Roberts G., Sanchez-Borges M., Sheikh A., Shek L.P., Wallace D.V., Worm M. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014; 7(1): 9, <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>.
83. Simons F.E., Ebisawa M., Sanchez-Borges M., Thong B.Y., Worm M., Tanno L.K., Lockey R.F., El-Gamal Y.M., Brown S.G., Park H.S., Sheikh A. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1): 32, <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-015-0080-1>.
84. Mori F., Fili L., Barni S., Sarti L., Pucci N., Parronchi P., Novembre E. Drug fever after a single dose of amoxicillin-clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.030>. [Epub ahead of print].
85. Patel R.A., Gallagher J.C. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30(1): 57–69, <http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.1.57>.
86. Gomes E.R., Brockow K., Kuyucu S., Saretta F., Mori F., Blanca-Lopez N., Ott H., Atanaskovic-Markovic M., Kidon M., Caubet J.C., Terreehorst I.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71(2): 149–161, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12774>.
87. Shiohara T., Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33(1): 124–133, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-007-8010-9>.
88. Chovel-Sella A., Ben Tov A., Lahav E., Mor O., Rudich H., Paret G., Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013; 131(5): e1424–e1427, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1575>.
89. Leuppi J.D., Schnyder P., Hartmann K., Reinhart W.H., Kuhn M. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration* 2001; 68(4): 345–351, <http://dx.doi.org/10.1159/000050525>.
90. Hompes S., Köhli A., Nemat K., Scherer K., Lange L., Rueff F., Rietschel E., Reese T., Szepfalusi Z., Schwerk N., Beyer K., Hawranek T., Niggemann B., Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents — data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(6): 568–574, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01154.x>.
91. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M., Roujeau J.C., Flahault A., Kelly J.P., Martin E., Kaufman D.W., Maison P. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123(2): e297–e304, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1923>.
92. Rive C.M., Bourke J., Phillips E.J. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013; 34(1): 15–38.
93. Brockow K., Przybilla B., Aberer W., Bircher A.J., Brehler R., Dickel H., Fuchs T., Jakob T., Lange L., Pfützner W., Mockenhaupt M., Ott H., Pfaar O., Ring J., Sachs B., Sitter H., Trautmann A., Treudler R., Wedi B., Worm M., Wurpts G., Zuberbier T., Merk H.F. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int* 2015; 24(3): 94–105, <http://dx.doi.org/10.1007/s40629-015-0052-6>.
94. Chiriac A.M., Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(4): 323–329, <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0b013e3283630c36>.
95. Neukomm C.B., Yawalkar N., Helbling A., Pichler W.J. T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11(4): 275–284.
96. Macy E., Ho N.J. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108(2): 88–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2011.11.006>.
97. Asero R. Multiple drug allergy syndrome: a distinct clinical entity. *Curr Allergy Rep* 2001; 1(1): 18–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-001-0092-5>.
98. Omer H.M., Hodson J., Thomas S.K., Coleman J.J. Multiple drug intolerance syndrome: a large-scale retrospective study. *Drug Saf* 2014; 37(12): 1037–1045, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-014-0236-x>.
99. Hari Y., Frutig-Schnyder K., Hurni M., Yawalkar N., Zanni M.P., Schnyder B., Kappeler A., von Greyerz S., Braathen L.R., Pichler W.J. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(9): 1398–1408, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01164.x>.
100. Bircher A.J. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209(2): 201–207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.036>.
101. Lee A.Y., Chey W.Y., Choi J., Jeon J.S. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(2): 114–117, <http://dx.doi.org/10.1080/00015550252948149>.
102. Kränke B., Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29(3): 503–516, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.003>.
103. 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., Mosbeck 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; 68(6): 702–712, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12142>.
104. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209(2): 209–216, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.024>.
105. Santiago F., Gonçalo M., Vieira R., Coelho S., Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62(1): 47–53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01659.x>.
106. Rerkpattanapipat T., Chiriac A.M., Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(4): 299–304, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e328348a4e9>.
107. Bousquet P.J., Gaeta F., Bousquet-Rouanet L., Lefrant J.Y., Demoly P., Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008; 14(27): 2792–2802, <http://dx.doi.org/10.2174/138161208786369731>.
108. 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; 58(9): 854–863, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x>.
109. Mayorga C., Sanz M.L., Gamboa P., Garcia-Aviles M.C., Fernandez J., Torres M.J.; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Immunology and Drug Allergy Committee. In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013; 23(4): 213–225.

110. Fontaine C., Mayorga C., Bousquet P.J., Arnoux B., Torres M.J., Blanca M., Demoly P. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62(1): 47–52, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x>.

111. Demoly P., Lebel B., Messaad D., Sahla H., Rongier M., Daurès J.P., Godard P., Bousquet J. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999; 54(5): 500–506, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00020.x>.

112. Lebel B., Messaad D., Kvedariene V., Rongier M., Bousquet J., Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001; 56(7): 688–692, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00103.x>.

113. Mirone C., Preziosi D., Mascheri A., Micarelli G., Farioli L., Balossi L.G., Scibilia J., Schroeder J., Losappio L.M., Aversano M.G., Stafylaraki C., Nichelatti M., Pastorello E.A. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy* 2015; 13(1): 11, <http://dx.doi.org/10.1186/s12948-015-0017-9>.

114. Kvedariene V., Kamey S., Ryckwaert Y., Rongier M., Bousquet J., Demoly P., Arnoux B. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy* 2006; 61(3): 311–315, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00978.x>.

115. Leysen J., Sabato V., Verweij M.M., De Knop K.J., Bridts C.H., De Clerck L.S., Ebo D.G. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(3): 349–355, <http://dx.doi.org/10.1586/eci.11.14>.

116. Pineda F., Ariza A., Mayorga C., Arribas F., González-Mendiola R., Blanca-López N., Davila G., Cabañes N., Canto G., Laguna J.J., Senent C., Stahl-Skov P., Palacios R., Blanca M., Torres M.J. Role of histamine release test for the evaluation of patients with immediate hypersensitivity reactions to clavulanic acid. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 168(4): 233–240, <http://dx.doi.org/10.1159/000443274>.

117. Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29(3): 555–566, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.011>.