

## Дори аллергияси диагностикаси муаммоларига замонавий қарашлар Тошкент Тиббиёт академияси

Республика илмий ихтисослаштирилган аллергология маркази  
Разикова И. С.,<sup>1,2</sup> Байбекова В. Ф.,<sup>1,2</sup> Шорустамова С. С.,<sup>1,2</sup> Солиева Х. Н.,<sup>1,2</sup>  
Кузиев Г. Э.,<sup>2</sup> Каюмова С. Ш.<sup>1</sup>

Ўзбекистон, Тошкент

Сўнги йилларда амалиёт юритувчи шифокорлар учун даволашда фармакотерапиянинг хавфсизлиги долзарб бўлиб қолди. [1]. Турли касалликларни даволаш учун ишлатиладиган дорилар сонининг ошиши билан, беморларда дори аллергияси пайдо бўлиши хавфи ҳам ортиб бормоқда. Дори аллергияси (ДА) салбий реакцияларининг бошқа кўринишларига қараганда кўп учрамасада, унинг асосий хавфи қачон ривожланишини олдиндан билишнинг имкони йўқлигидадир. [2]. ДА тарқалиши, турли тадқиқотларга кўра, 1 дан 30% гача кузатилади [3].

Ахолининг касалликларни даволашда ўзбошимчалик қилиши, организмга таъсирини аниқ билмасдан бир неча хил дори воситаларини қабул қилиши, шифокорларнинг дори-дармонларнинг ўзаро кесишма реакциялари хақида билимининг етарли эмаслиги, биологик фаол қўшимчалар ҳамда консервант ва бўёқлар қўшилган озик-овқатларни истеъмол қилишнинг ортиши, дори воситалардан консервантлар сифатида фойдаланишнинг кўпайиши (асетилсалицил кислотасини сабзавотларни сақлашда, пенициллин эса гўштни сақлаш ва ташиш пайтида), ҳайвон озукасида антибиотиклардан фойдаланиш дори аллергиясининг доимий кўпайишига олиб келмоқда. [4].

Жаҳон аллергия ташкилоти (WAO, 2012) маълумотларига кўра, дори-дармонларнинг салбий реакциялари дунё аҳолисининг 10 фоизда ва стационар даволанаётган беморларнинг 20 фоизда учрайди. Дори-дармонларнинг салбий реакцияларининг тахминан 10% олдиндан айтиб бўлмайдиган юқори сезувчанлик реакциялари бўлиб, улар оғир шаклда пайдо бўлиши ва ҳатто ҳаёт учун хавф туғдириши мумкин. Бундай реакциялар юқори ўлим кўрсаткичлари билан кечади (анафилаксия туфайли ўлимнинг 20% гача қисми дорилар томонидан қўзғатилади) [5]. Пенициллин гуруҳ дори воситаларига аллергия натижасида ҳар йили тахминан 300 киши вафот этади ва аллергик реакцияларнинг частотаси 1 дан 10% гача, ўлим кўрсаткичи 0,002% ни ташкил қилади [6].

Дори аллергияси иммун ривожланиш механизмига эга дори воситаларига нисбатан юқори сезувчанлик реакцияси пайдо бўлиши билан тавсифланади. Бундай реакцияларда антитела ва / ёки фаоллашган т ҳужайралари дориларга ёки уларнинг метаболитларига қарши қаратилган бўлади. [7]. Назарий жиҳатдан барча дорилар аллергик реакцияларни келтириб чиқариши мумкин, аммо энг кўп учрайдиган сабаблари бу антибиотиклар, тутқаноққа қарши дори воситалар, стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дорилар (СБЯҚД), анестетиклардир. Дори аллергияси ривожланиш хавфи, унинг клиник хусусиятлари иммун тизимининг индивидуал хусусиятларига, дориларнинг дозасига, даволаниш муддатига, қабул қилиш усулига, беморнинг жинсига, шунингдек, охириги пайтларда кўплаб ёзилаётган такомиллашган НЛА – белгиларига боғлиқ.



Дори воситаларига нисбатан иммун ва ноиммун (псевдоаллергик) юқори сезувчанлик жавоб реакциялари ривожланиб, одатда уларнинг клиник белгилари бирига ўхшаш бўлади.[8]

Дори-дармонларга нисбатан ноиммун кутилмаган ножўя жавоб реакциялари турли хил генезга эга бўлиши мумкин, масалан: семиз хужайралар еки базофилларнинг носпецефик дегрануляцияси гистамин ажралишини оширади - гистаминлебераторлар (рентгент контраст моддалар , ванкомицин), арахидон кислотаси метаболизмидаги ўзгаришлар (стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дорилар), бронхоспазм ривожланишига сабаб бўлувчи дори воситалар . (бета-блокаторлар) [9].

Сезувчанлик босқичини ўтгандан кейин иммун жавоб реакцияси дори воситаларининг асосий актив моддаларига ёки унинг дори тайерлашда ишлатилувчи «инерт» субстанцияларига нисбатан ривожланади . Дори воситасини ҳар қандай йўл билан: преорал , парентерал ёки маҳаллий қўлланилганда ҳам сезувчанлик (сенсублизация ) ривожланиши мумкин . Сезувчанлик жараёнинг ривожланиш тезлиги дори воситасининг кириш йўлига боғлиқ бўлади . Маҳаллий аппликацион ва ингаляцион усулда ишлатилганда сезувчанлик жуда тез ва кучли ривожланади , бироқ ҳаёт учун хавфли бўлган ҳолатлар жуда кам кузатилади . Томир ичига юборилганда сезувчанлик мушак орасига ва тери остига қилинганга қараганда камроқ ривожланади . Масалан , β-лактама антибиотиклар парентерал йўл билан киритилганда , ичга қабул қилинганга нисбатан анафилаксия кўпроқ ривожланади .[10].

Дори аллергиясининг клиник кўринишлари хилма-хил бўлиб, барча органлар ва тизимларни шикастлаши мумкин. Ривожланиш механизмига кўра, улар аллергия реакциялар тўрт турда кечади : I – IgE-га боғлиқ (анафилактик тури), II – цитотоксик тури, III – иммунокомплекс тури, IV – хужайрага боғлиқ тури (P. Gell, R. Coombs, 1975). Зудлик билан кечувчи дори аллергия реакциялари асосида антиген специфик В-лимфоцитлар томонидан кўп миқдорда ишлаб чиқарилган IgE антителалари ётади . Дори аллергия билан боғланган специфик IgE-антителларни семиз хужайралар ва базофиллар юзасидаги юқори аффин рецепторлари билан боғланиши, олдиндан таёрланган медиаторлар (гистамин, триптаза), ўсма некрози омили ва янги ҳосил бўлган медиаторлар (лейкотриенлар, простагландинлар, кининлар, ситокинлар) чиқарилишига олиб келади. [11].

Ушбу медиаторлар дори юқори сезувчанлигининг диагностик биомаркерлари сифатида ишлатилиши мумкин. Клиник жиҳатдан бу реакциялар қаварчиклар , ангиоэдема, ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, ошқозон-ичак касалликлари ёки анафилаксия, анафилактик шок кўринишида намоён бўлади [12]. Уларнинг ривожланишини бегона зардоб, бета-лактама антибиотиклар, сульфаниламидлар, аналгетиклар, СБЯДВ дан фойдаланилганда кузатиш мумкин. [13]. Аллергия реакцияларнинг иккинчиси - цитотоксик туридир. Унинг асосида хужайра юзасига жойлашган антиген билан IgG ва IgM антителаларининг бирикишига асосланган бўлиб , комплемент системаси ёрдамида хужайрани шикастланишига олиб келади.[14]. Клиник жиҳатдан у асосан қон хужайраларидаги иммунопатология





реакциялар билан намоён бўлади, масалан, иммун гемолитик анемия [15]. Дори аллергиясининг айрим клиник шакллари пайдо бўлиши иммунокомплекс реакцияларга боғлиқ бўлиши мумкин (Gell ва Coombs бўйича III тип). Уларнинг асосида иммун комплексларининг шаклланиши, уларнинг кичик калибрли томирларнинг эндотелий мембраналарига тўпланиши, кейинчалик тўқималарнинг шикастланиши ва микроциркуляциянинг бузилиши ётади.[16]. Иммунокомплекс реакцияларда патологик жараён комплементнинг иштироки билан содир бўлади, бу ҳолда ҳосил бўлган C3a ва C5a анафилотоксинлари семиз ҳужайралар ва базофиллардан гистамин, протеолитик ферментлар ва вазоактив аминларнинг чиқарилишига олиб келади. Ушбу механизм зардоб касаллиги, васкулит, системали қизил югурдак, гломерулонефрит, Артүс феномени ва дорилар тасирида келиб чиккан баъзи экзантемаларнинг ривожланишида асосий ҳисобланади [17]. Дори аллергиясининг иммунокомплекс турида асосий сабабчилар антибиотиклар, зардоб, вакцина, сульфаниламидлар, анестетик, ЯҚНДВ, замонавий иммунобиологик дори (моноклонал антителалар асосидаги дорилар) фойдаланиш ҳисобланади.[18] Бироқ, сўнгги йилларда Т-лимфоцитларга боғлиқ секинлик билан кечувчи аллергия реакцияларга алоҳида эътибор қаратилди. Дори-дармонларга тасирида активлашган Т-лимфоцитлар кўпинча терида таъсир қилади, аммо патологик жараёнда бошқа органлар ҳам иштирок этиши мумкин. Дастлаб дори антигени дендрит ҳужайралар тарафидан процессинг жараёнидан ўтади, кейин маҳаллий лимфа тугунларига етказилиб Т лимфоцитлар билан таништирилади. Кейинчалик антигенспецифик Т лимфоцитлар нишон аъзога етиб боради, антиген билан учрашганидан кейин улар активлашиб яллиғланиш олди цитокинлари ишлаб чиқади ва бу тўқималарнинг шикастланишига олиб келади. [19].

Клиник жиҳатдан дори-дармонларга секинлик билан ривожланувчи юқори сезувчанлик реакциялари кўпинча тери белгилари кўринишида намоён бўлади: кичийдиган доғли-папулез тошмалар, фиксациялашган дори тошмалари, васкулит, токсик эпидермал некролиз, Стивенс–Джонсон синдроми, умумий буллезли дори тошмалари, ўткир умумий экзематоз пустулез ва симметрик дори билан боғлиқ интертригиноз ва букувчи юзаларида жойлашган экзантема [20]. Патологик жараёнда ички органлар ҳам иштирок этиши мумкин (алоҳида ёки тери белгилари билан биргаликда, натижада гепатит, буйрак шикастланиши, ўта сезгир пневмонит, цитопения ривожланади)[21].Кўпинча дориларга аллергия реакциялар бир вақтнинг ўзида бир нечта механизмлар иштирокида пайдо бўлиши мумкин. Шунини таъкидлаш керакки, бир хил дори турли хил иммунологик механизмларни қўзғатиши мумкин ва бу эҳтимол беморнинг индивидуал хусусиятлари ва унинг иммунологик реактивлиги билан боғлиқ. Инсон танасида антитела ёки сезгир ҳужайраларнинг пайдо бўлиши учун зарур бўлган сезувчанлик даврининг мавжудлиги, препаратни биринчи қабул қилишда дори аллергиясининг ҳеч қачон ривожланмаслигини аниқлайди. Бундан ташқари, агар бемор илгари ушбу дори ёки ўзаро таъсир қилувчи моддаларни қабул қилмаганлиги маълум бўлса, у сизга препаратни 4-5 кун давомида хавфсиз юбориш имконини беради [22].

Дори аллергиясида специфик диагностиканинг йўқлиги долзарб масала бўлиб қолмоқда ва ҳозирги вақтгача охиригача ўрганилмаган. Бугунги кунга келиб, препарат ва уларнинг метаболитларига сезгирликни ишончли аниқлайдиган битта илмий асосланган усул мавжуд эмас. Дори аллергиясини ташхислашда аллергологик ва фармакологик анамнезни тўлиқ ва батафсил тўплашга асосий урғу берилади. Тўлиқ тўпланган клиник анамнез дори аллергиясини ташхислашда муҳим аҳамиятга эга [23]. Касаллик белгилар кетма-кетлигини, уларнинг давомийлигини ва юқори сезувчанлик реакциялар ривожланганига шубҳа қилинган дори-дармонларни қабул қилиш билан боғлиқлигини аниқлаш муҳимдир; дори-дармонларни қабул қилиш (охирги доза) ва реакциянинг пайдо бўлиши ўртасидаги вақт оралиғини, уларнинг таъсирини баҳолаш. дори воситасини тўхтатгандаги белгилари динамикаси, шунингдек, олдин шу синфдаги бошқа дориларнинг фойдаланиш натижалари каби саволлар фармакологик анамнезнинг асосини ташкил қилади. [24]. Беморнинг қариндошларида аллергик реакциялар ва касалликлар, шу жумладан дори-дармонларга реакциялар мавжудлиги ҳақида маълумотлар ҳам жуда муҳимдир. Аллергологик ва фармакологик анамнез маълумотлари дори аллергиясининг ривожланишига шубҳа қилиш ёки юқори эҳтимоллик билан беморларда унинг мавжудлигини рад этиш учун асос бўлади. Шунини айтиб ўтиш керакки, дори аллергияси бор беморларни 1% дан 10 % гача қисмида кўп сонли дориларга(уч ва ундан ортиқ фармакологик ва таркибий қисми бир-бирига ухшамайдиган дорилар ) нисбатан юқори сезувчанлик ҳолати кузатилади. [25]. Шифокор ва беморни шубҳали ҳолатларда дори воситасини бекор қилиш – элиминацион чора тадбирлар тўлиқ қониқтиради. [26].

Маълумки, дори-дармонларнинг аксарияти тўлиқ бўлмаган аллергенлар – гаптенлардир. Ҳар бир дори организмда бир нечта ўзгаришларга, метаболизмга учрайди ва фақат баъзи метаболитлар қон оқсиллари билан бирикиб, охирида тўлақонли аллергенга айланади. Юқоридагилар дори аллергиясини аниқлашнинг қийинчиликларини тушунтиради (намуналар асл дори билан амалга оширилади ва аллергик реакцияга дориларнинг номаълум метаболитлари сабаб бўлиши мумкин). Энг хавфсиз диагностика усули лаборатория усуллари.

Дори аллергияси учун лаборатория тадқиқот усуллари келсак, аксарият замонавий адабиёт манбалари уларнинг танлови клиник кўринишларнинг ўзига хос хусусиятлари, тизимли ва органларга хос аломатларнинг оғирлиги, дори юқори сезувчанлик реакциясининг даъво қилинган иммун механизми билан белгиланишини таъкидлайди. Шу муносабат билан усуллар рўйхатига гемограмма, тўғридан-тўғри гемагглютинация реакцияси, комплементнинг боғланиш реакцияси, чўктириш реакцияси, базофил тести, тромбоцитлар агглютинацияси тести, лимфоцитлар бласттрансформацияси реакцияси, лейкоцитлар миграциясини тухтатиш реакцияси, сульфидолеукотриенларнинг чиқарилиши асосида аллерген ҳужайраларни стимуляция қилиш тести, оқим цитофлюорометрияси тести, аллергик лейкоцитлар ўзгаришининг люминесцент усули, антинуклеар ва антицитоплазматик антителаларни аниқлаш, ўзига хос иммунологик тестлар ва бошқалар. [27]. Дори-





дармонларга юқори сезувчанлиги бўлган беморларни тўлиқ клиник ўрганиш симптомларнинг табиати, оғирлиги ва хавфини баҳолаш ва беморнинг аҳволига мос келадиган лаборатория текширувни ўтказиш имконини беради [28].

In vivo текширув усуллари ( тери ва провакацион синамалар ) иқтисодий жихатдан хамёнбоп ва клиник жихатдан яхши маълумотлар беради . Бироқ, бу синамаларни препаратга юқори сезувчанлик реакциясини бартараф этгандан 4-6 ҳафтада ўтиб амалга оширилиши мумкин ва махсус шартларга риоя қилишни талаб қилади. Бу уларнинг аҳамиятини пасайтиради, чунки бу уларни фавқулодда диагностика ва терапияда ишлатишга имкон бермайди. (пост-фактум диагностика) . Анамнез ва клиник маълумотлар асосида дори аллергияси ташхисини истисно қилишнинг иложи бўлмаган ҳолларда, махсус аллергологик диагностика ихтисослашган марказларда ўтказилиши керак. Бу ташхис кўйиш ва муқобил фармакотерапияни тавсия қилиш имконини беради. Аллергологик диагностика (тери ва провакацион синамалар) фақат аллергологик ва фармакологик анамнез маълумотларини тўплагандан сўнг амалга оширилиши мумкин. Препаратнинг юқори сезувчанлик реакцияларининг аллергик хусусиятини тасдиқлаш учун аллергологик текширувдан фойдаланиш масаласи кўпинча антибиотиклар, СЯҚДВ , анестетикларга нисбатан пайдо бўлади.

Тери синамалари. Терини синамалари - бу препаратга нисбатан юқори сезувчанлигини аниқлаш учун жуда қулай усул [29]. Бироқ, биз адабиётда дори-дармонларга асосланган стандарт диагностик аллергенлар мавжудлиги ҳақида маълумот топмадик. Дори аллергиясининг IgE га боғлиқ механизмларини аниқлаш учун prick тестлари ва тери ичи синамаларини ўрнатиш айниқса муҳимдир [30]. Дастлабки скрининг тадқиқотлари учун prick тестлари тавсия этилади [31]. Тери ичи синамалари prick тестларининг салбий натижа берганда ўтқазилиб , улар бета-лактама антибиотикларига, гепаринга зудлик билан юзага келувчи юқори сезгир реакцияларда , баъзи ҳолларда - кечиктирилган реакциялар ривожланишида жуда яхши маълумотлар беради . Patch тестлари (апликацион тери усти синамалари ) ва ёки тери ости синамалари дори воситаларига Т- хужайраларга боғлиқ секинлик билан кечувчи юқори сезувчанлик реакцияларни аниқлаш учун ўтқазилади [32]. Баъзи ҳолларда тери синамаларининг салбий натижалари иммуноген хусусиятлар препаратнинг ўзида емас, балки унинг метаболитларида эканлиги билан боғлиқ. Бундай ҳолатларда ташхезни аниқлаштириш маъсатида дори воситалари ёрдамида провакацион ( кўзгатувчи ) синамалар ўтқазилади .

Дори воситалари билан провакацион синамалар. Сабабчи дори воситасига юқори сезувчанликни аниқлашда қўлланилувчи «олтин стандарт» усули ҳисобланади [33]. Ножўя таъсирнинг ривожланишига сабаб бўлган препарат билан провакацион синамаларни ўтказиш препаратнинг юқори сезувчанлик реакцияси ташхисини тасдиқлаши ёки истисно қилиши мумкин.

Бундай тестлар дастлабки дори аллергик реакциясидан бир ой ўтиб, фақат юқори сезувчанлик реакцияларини эрта аниқлаш тажрибасига эга бўлган ва ҳаёт учун



хавфли шароитларда етарли тиббий ёрдам кўрсатишга тайёр бўлган ихтисослашган марказларда махсус ўқитилган ходимлар томонидан амалга оширилади. [34].

Дори аоситаларига нисбатан ҳаёт учун хавфли юқори сезувчанлик реакцияларининг мавжудлиги (анафилактик шок, бошқа тизимли аллергия реакциялар, Стивенс–Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз, васкулит каби оғир тери реакциялари) бу синамаларни ўтказишга қарши кўрсатма ҳисобланади Провокацион синама пайтида шубҳали препаратни қўллаш усуллари асосан дастлаб қабул қилинган пайт билан бир хил амалга оширилади .Шу билан бир вақтда, провакацион синамаларни per os (оғиз орқали қабул қилиш билан ) ўтказиш юқори сезувчанлик реакциялар ривожланиш ҳафини камайтиради. [35].

Ушбу ёндашув кўп ҳолларда тўғри ташхисни таъминлашга ёрдам беради. Вужудга келган юқори сезувчанлик реакциясининг ўткир босқичида, бу препаратнинг юқори сезувчанлик реакциясини шакллантиришга олиб келиши мумкин бўлган даволанишни давом эттириш ёки тўхтатиш тўғрисида қарор қабул қилишни осонлаштиради.

Дори аллергиясини ўтказган беморларга умрининг охиригача касалликни келтириб чиқарган препаратларни қабул қилиш ман этилади Оғир дори аллергияси ўтказган беморларга даволанишда дори-дармонларни ҳаётий кўрсаткичлар асосида берилди. Бирор бир препаратни буюришдан олдин унинг кимёвий таркиби ва хусусиятларини, бошқа дорилар ва озиқ-овқат маҳсулотлари билан ўзаро кесишма реакциялар мавжудлигини диққат билан ўрганиш керак. Турли хил кимёвий гуруҳларни ўз ичига олган, аммо бир хил номга эга бўлган мураккаб препаратлар таркибида яширин алергенлар мавжудлиги ҳақидаги маълумотларга алоҳида эътибор қаратиш лозим. Фақат тўлиқ йиғилган озиқ овқат , дори ва алергологик анамнез аллергия холатлар пайдо бўлишининг олдини олади.

#### Адабиётлар

1. Колодийчук Е. В., Грудина Е. В., Малащенко Т. Е. Лекарственная аллергия //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – Т. 6. – №. 2. – С. 70-75.
2. Лекарственная Аллергия С.Б. Шабыеева, А.Т. Алтымышева, С.И. Калюжный, Н.А. Токтогулова, Т.М. Сооронбаев.
3. Алергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н.И. Ильиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа. -2009. - С. 256.
4. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в алергологии / Б.М. Пухлик, А.П. Викторов, С.В. Зайцев. Львов, 2008. С. 108.
5. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: Резюме / под ред. акад. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской. М.: Медицина – Здоровье, 2011. 12 с.
6. Шабыеева С. Б. и др. Лекарственная аллергия //Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2014. – Т. 14. – №. 12. – С. 126-129.
7. 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>.
8. 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>.





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. Колодийчук Е. В., Грудина Е. В., Малашенкова Т. Е. Лекарственная аллергия // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – Т. 6. – №. 2. – С. 70-75.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. Koransky R., Ferastraoaru 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>.
19. Koransky R., Ferastraoaru 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>.
20. 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>.
21. Ghane Shahrba 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>.
22. Степанова Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения лекарственной аллергии / Е.В. Степанова // Лечащий врач. 2009. № 4. С. 17–24.
23. 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>.
24. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., Castells M., Chiriac A.M., Greenberger P.A., Khan D.A., Lang D.M., Park H.S., Pichler W., Sanchez-Borges M., Shiohara T., Thong B.Y. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69(4): 420–437, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12350>.
25. 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>.



26. Победенная Г.П. Значение ресурсов современной лабораторной диагностики в практике клинициста-аллерголога / Г.П. Победенная, Ф.Т. Соляник, П.К. Бойченко и др. // Клиническая аллергология и иммунология. 2010. № 2. С. 70–75.
27. 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., Wurst 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>.
28. 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>.
29. Rive C.M., Bourke J., Phillips E.J. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013; 34(1): 15–38.
30. 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>.
31. 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>.
32. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., AtanaskovicMarkovic M., Barbaud A., Bilo M.B., Bircher A., Blanca M., Bonadonna B., Campi P., Castro E., Cernadas J.R., Chiriac A.M., Demoly P., Grosber M., Gooi J., Lombardo C., Mertes P.M., Mosbech H., Nasser S., Pagani M., Ring J., Romano A., Scherer K., Schnyder B., Testi S., Torres M., Trautmann A., Terreehorst I.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68(6): 702–712, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12142>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.