

УДК 616.248-053.8-056.3:615.33

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ IN VITRO В ВЫЯВЛЕНИИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**С.М.Копейкина, Ю.С.Ландышев***Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

С помощью базофильного теста произведена оценка спектра и распространенности непереносимости бета-лактамных антибиотиков у 48 больных бронхиальной астмой (БА) с аллергической, неаллергической и смешанной формой заболевания, и определение его информативности в сравнении с данными анамнеза и результатами иммуноферментного исследования общего и специфических IgE-антител к пенициллинам и цефалоспорином в сыворотке крови этих больных. Анализ полученных результатов выявил статистически достоверные различия в выявлении сенсибилизации при использовании двух методов диагностики. Так, при проведении базофильного теста с бета-лактамными антибиотиками у 39,5% пациентов была подтверждена непереносимость препаратов этой группы, в то время как вторым методом – у 14,6% пациентов ($p<0,01$). Показано, что сенсибилизация к данным антибиотикам у больных БА по данным базофильного теста была достоверно выше ($p<0,05$), чем у здоровых лиц контрольной группы, и значима для цефалоспоринов 2 поколения и карбапенемов. Наиболее часто сенсибилизация определялась к цефалоспорином 2 поколения и карбапенемам (по 57,9%), а также к цефалоспорином 1 поколения (56%). Высокий уровень общего IgE (более 100 МЕ/мл) отмечался у 27 (56,3%) пациентов и был в пределах от 105,0 до 534,8 МЕ/мл. Увеличение специфического IgE к лекарственным аллергенам чаще было в группе пациентов с аллергической БА (28,6%). Предположительно, что в группах со смешанной и неаллергической формами заболевания формирование непереносимости происходило преимущественно не-IgE-обусловленными механизмами. Уровень общего IgE пациентов не коррелировал с уровнем специфических IgE к лекарственным аллергенам и активностью базофильного теста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сенсибилизация, бета-лактамные антибиотики.

SUMMARY**POSSIBLE METHODS OF IN VITRO DIAGNOSTICS TO IDENTIFY INTOLERANCE TO BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA****S.M.Kopeikina, Yu.S.Landyshev***Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

With basophilic test the evaluation of spectrum and prevalence of intolerance to beta-lactam antibiotics in 48 patients with allergic asthma, non-allergic and mixed form of the disease and the assessment of its descriptiveness were done in relation to the data history and the results of the study of total and specific IgE antibodies to penicillins and cephalosporins in these patients serum by immunoassay. The analysis of the results helped to reveal a statistically significant difference in the detection of sensitization with two diagnostic methods. Thus during basophilic test with beta-lactam antibiotics 39.5% of patients were confirmed to have this group drugs intolerance, while the second method revealed this in 14.6% of the patients ($p<0.01$). It is shown that sensitization to these antibiotics in patients with bronchial asthma by basophilic test was significantly higher ($p<0.05$) than in the control group (healthy people), and significant for cephalosporins of the 2nd generation and carbapenems. The highest percentage of marked intolerance was to cephalosporins of the 2nd generation and carbapenems (57.9%), as well as the cephalosporins of the 1st generation (56%). High level of total IgE (more than 100 IU/ml) was revealed in 27 (56.3%) patients and was in the range of 105.0 to 534.8 IU/ml. The increase of specific IgE to drugs allergens was in the group of patients with allergic bronchial asthma (28.6%). In the groups with mixed and non-allergic forms of the disease the formation of intolerance may have occurred mainly by non-IgE-mediated mechanisms. The level of total IgE of patients did not correlate with the level of specific IgE for drug allergens and basophilic test activity.

Key words: asthma, sensitization, beta-lactam antibiotics.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний человечества, которому подвержены люди всех возрастов. В настоящее время число больных БА во всем мире достигло 300 млн человек [1, 4, 11].

Пенициллин и другие бета-лактамные антибиотики (БЛА) наиболее часто вызывают аллергические реакции – у 0,7-8% пациентов, получающих лечение этими препаратами [3, 6].

БА способствует более тяжелым реакциям на лекарства. В настоящее время считают: если у пациента с атопией возникает сенсибилизация, то именно у этой группы больных возрастает риск развития серьезной анафилаксии [2, 6, 7].

Одним из перспективных методов является тест активации базофилов (ТАБ). Сенсибилизированные клетки активируют специфическим аллергеном, об ак-

тивности судят по экспрессии CD63-антигенов на поверхности базофилов, определяемых методом проточной цитометрии. Определение экспрессии антигена активации CD63 на базофилах дает возможность выявить первый тип реакций гиперчувствительности к аллергену, даже если в периферической крови не присутствуют специфические IgE-антитела (sIgE-AT) [13, 14]. Таким образом, метод позволяет диагностировать и дифференцировать псевдоаллергические реакции [5, 12, 15, 16].

Наряду с ним широко применяется метод иммуноферментного анализа (ИФА), целью которого является определение уровня IgE-AT (общего и специфических) в сыворотке крови человека к иммуногенным детерминантам лекарств. С его помощью выявляют состояние сенсibilизации, т.е. наличие антител при немедленном типе гиперчувствительности, что свидетельствует о том, что у обследуемого пациента имел место контакт с данным аллергеном [12].

В настоящее время не существует сведений о распространенности и характере непереносимости БЛА у больных БА, частоте встречаемости у них истинных и псевдоаллергических реакций.

Целью работы является оценка клинико-диагностической значимости методов лабораторной диагностики (ТАБ и ИФА) в выявлении непереносимости к БЛА у больных БА.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 48 больных БА. Пациенты наблюдались в аллерго-иммунологическом центре «ИммуноВиталь» г. Благовещенска в 2013-2014 гг.

Критериями включения в исследование явились: контролируемое течение астмы, анамнез заболевания до 10 лет, возраст пациентов от 18 до 60 лет, отсутствие инфекционных осложнений и аллергических реакций за 1,5 месяца до проводимого исследования.

Диагноз астмы ставился согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) и GINA (2011) с учетом типичной клинической картины заболевания, данных аллергологического анамнеза, наследственной предрасположенности, результатов клинических, функциональных и аллергологических методов исследования. Для определения контроля над заболеванием использовался тест (ACQ-5), в соответствии с рекомендациями GINA (2011). Всем больным проводилось комплексное обследование с применением клинических, рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования. Особое внимание уделялось данным аллергологического анамнеза, анамнеза жизни и заболевания [10]. Объективное исследование включало данные осмотра, перкуссии и аускультации сердца и легких, определение артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений.

Больные были разделены на три группы в зависимости от формы заболевания: 1 группа – больные смешанной БА (n=26); 2 группа – пациенты с аллергической БА (n=14); 3 группа – больные неаллер-

гической БА (n=8). В качестве контроля обследована группа здоровых добровольцев (n=18), сопоставимая по возрасту и полу (8 мужчин, 10 женщин). Пациенты и здоровые доноры были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. №266.

В качестве материала для исследования была использована сыворотка крови больных БА и здоровых доноров. Программа лабораторного обследования пациентов включала:

1) Определение уровня активации базофилов (Basotest CD63+HLA-) с использованием следующих групп лекарственных аллергенов: пенициллинов (бензилпенициллин); цефалоспоринов I поколения (цефазолин), II поколения (цефутоксим), III поколения (цефотаксим); карбапенемов (меропенем). Оценку активации базофилов по повышению экспрессии CD63 проводили на проточном цитометре BD FACSCanto II (США) [8].

2) Определение уровня общего IgE и sIgE-AT к большой (G) и малой (V) детерминантам пенициллина и цефалоспорины. Использовался вертикальный фотометр Multiskan EX (450 нм) и набор реагентов и биотинилированных аллергенов производства компании «Dr. Focke» (Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась стандартными методами с определением средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки среднего арифметического (m). Достоверность отличия между полученными показателями оценивалась по критерию Пирсона. Корреляционный анализ производился с помощью ранговой корреляции Спирмена в среде лицензированного пакета программ Statistica 6.1. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинического состояния пациентов выявил у 20 (41,7%) больных легкое течение БА и у 28 (58,3%) пациентов среднетяжелое течение заболевания. Среди них были 29 (60%) женщин и 19 (40%) мужчин. Средний возраст составил $46,3 \pm 1,5$ года. Длительность заболевания до 5 лет была у 26 (54%) больных, более 5 лет у 22 (46%) пациентов.

По данным анамнеза заболевания гиперчувствительность к препаратам группы БЛА определялась в 20,8% случаев, в том числе у 4 больных из 1 группы и 6 человек из 2 группы. В 3 группе лекарственной непереносимости у пациентов не встречалось. Клинически лекарственная непереносимость проявлялась в виде крапивницы (40%), отека Квинке (20%), различных по времени возникновения макулопапулезных высыпаний (20%), явлений бронхоспазма (10%), анафилактического шока (10%). Об аллергии на один

из препаратов группы БЛА сообщили 7 больных (70%), на несколько препаратов – 3 пациента (30%).

С помощью ТАБ произведена оценка непереноси-

мости к БЛА у больных БА. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости сенсибилизации к бета-лактамам антибиотикам у больных сравнимых групп по данным ТАБ (в абс. значениях и процентах)

Группы	Формы БА	Пенициллин	Цефалоспорины			Карбапенемы
			I поколения	II поколения	III поколения	
1	Смешанная (n=26)	3 (11,5%) p>0,05	4 (15,4%) p>0,05	6 (23,1%) p<0,05	1 (3,9%) p>0,05	5 (19,2%) p<0,05
2	Аллергическая (n=14)	2 (14,3%) p>0,05	3 (21,4%) p>0,05	3 (21,4%) p<0,05	0 p>0,05	4 (28,6%) p<0,05
3	Неаллергическая (n=8)	1 (12,5%) p>0,05	3 (37,5%) p>0,05	2 (25%) p<0,05	1 (12,5%) p>0,05	4 (28,6%) p<0,05
Контрольная группа (n=18)		5 (27,8%)	6 (33,3%)	0	1 (5,6%)	0

Примечание: p – достоверность различий показателей по сравнению с контролем.

Установлено, что высокий уровень сенсибилизации (определяемый в 50% базофилов и более) к одному или нескольким препаратам группы БЛА имелся у 19 (39,6%) человек. А именно у 9 (34,6%) пациентов 1 группы (3 мужчин и 6 женщин), у 7 (50%) больных 2 группы (1 мужчина и 6 женщин) и у 3 (37,5%) пациентов 3 группы (2 мужчин и 1 женщина).

Так, у больных 1 группы самая высокая частота непереносимости отмечалась к цефалоспорином II поколения (66,7%) и карбапенемам (55,6%), у пациентов 2 группы наиболее часто к карбапенемам (57,2%), а также к цефалоспорином I и II поколения (по 42,9%), в 3 группе к цефалоспорином I поколения (100%), а также к цефалоспорином II поколения и карбапенемам (по 66,7%). В контрольной группе сенсибилизация наблюдалась у 8 человек (44,4%): в 6 случаях к цефалоспорином I поколения, в 5 – к пенициллинам и в 1 случае к цефалоспорином III поколения.

Показатели сенсибилизации у пациентов всех групп были достоверно выше (p<0,05) по сравнению с лицами контрольной группы к цефалоспорином II поколения и карбапенемам. Во всех группах моносенсибилизация чаще (p>0,05) выявлялась у мужчин (66,6%), а полисенсибилизация у женщин (53,8%).

Высокий уровень общего IgE (более 100 МЕ/мл) отмечался у 27 (56,3%) пациентов и был в пределах от 105,0 до 534,8 МЕ/мл. Он был выявлен у 17 (65,4%) человек 1 группы, у 10 (71,4%) пациентов 2 группы и у 3 (16,7%) лиц из контрольной группы. В среднем уровень общего IgE составил 303±27,12 МЕ/мл для больных БА и 271,7±101,3 МЕ/мл для лиц из контрольной группы.

Увеличение sIgE-АТ к лекарственным аллергенам (учитывались реакции 2-4 класса сенсибилизации) определялось у 7 (14,6%) человек: в 1 группе у 3 (11,5%), во 2 группе у 4 (28,6%) пациентов. Уровень sIgE-АТ в среднем составил 1,477±0,24. Специфические IgE-АТ к основной детерминанте пенициллина (G) обнаружены в сыворотке крови у 1 (3,9%) больного

1 группы и у 2 (14,3%) пациентов 2 группы. К малой детерминанте пенициллина (V) – у 1 (7,1%) пациента 2 группы. К цефалоспорином sIgE определялись в сыворотке крови у 3 (11,5%) человек 1 группы и у 3 (21,4%) пациентов 2 группы. В 3 группе и в контрольной группе sIgE к лекарственным аллергенам не выявлялись.

Частота встречаемости сенсибилизации к БЛА методом ИФА представлена в таблице 2.

Уровень общего IgE не коррелировал с уровнем sIgE-АТ (r=0,94; p>0,05) к лекарственным аллергенам и активностью базофильного теста (r=0,33; p>0,05).

Таким образом, у 18,8% пациентов выявлено расхождение между лекарственными аллергенами, на которые имелись аллергические реакции, и реакцией базофилов на них *in vitro* в сторону расширения сенсибилизации (гипердиагностика). У 8,3% пациентов не выявлялась активация базофилов к аллергенам, на которые они отмечали проявления аллергических реакций в анамнезе (гиподиагностика). Последняя может быть связана с большим интервалом между манифестацией реакции и временем проведения базофильного теста, а также на введение с данным препаратом других лекарственных средств, например новокаина, которые используются для разведения антибиотиков или применением на фоне полимедикаментозной терапии. Случаи гипердиагностики можно объяснить латентной сенсибилизацией к БЛА и риском развития аллергических реакций на данные аллергены в будущем. Вероятно, что данная непереносимость происходит преимущественно за счет не IgE-обусловленных механизмов.

Установлено, что увеличение sIgE-АТ к БЛА чаще было в группе с аллергической БА (28,6%). В то же время можно предположить, что в группах со смешанной и неаллергической БА формирование непереносимости к БЛА происходило преимущественно не IgE-обусловленными механизмами.

Таблица 2

**Частота встречаемости сенсibilизации к БЛА у больных БА методом ИФА
(в абс. значениях и процентах)**

Группы	Формы БА	Пенициллин G	Пенициллин V	Цефалоспорин
1	Смешанная (n=26)	1 (3,9%)	0	3 (11,5%)
2	Аллергическая (n=14)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)
3	Неаллергическая (n=8)	0	0	0
Контрольная группа (n=18)		0	0	0

Обнаружение высокого уровня общих IgE-АТ в сыворотке крови практически здоровых лиц (16,7%) и высокой активации базофилов *in vitro* (44,4%), по-видимому, свидетельствует о наличии латентной сенсibilизации к препаратам данной группы (так называемая, группа лиц нереализованного риска). Эти люди, вероятно, обладают высокой толерантностью к аллергенной нагрузке, связанной с хорошей компенсаторной деятельностью со стороны регуляторных систем организма (иммунной, нервной, эндокринной), что, возможно, и позволяет им обнаруживать латентную сенсibilизацию без клинической манифестации аллергических заболеваний.

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что базофильный тест превосходит диагностические возможности ИФА, основанного на выявлении sIgE-АТ к лекарственным аллергенам. ТАБ может быть рекомендован с целью использования в алгоритме диагностики как для верификации IgE-зависимой аллергии, так и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты, особенно в случаях невозможности проведения, а также противоречивых или отрицательных результатов кожных тестов и анализа sIgE-АТ, для подбора адекватной схемы лечения. С помощью базофильного теста можно определить сенсibilизацию к большому спектру лекарственных аллергенов, в отличие от ограниченного количества лекарственных аллергенов, используемых для ИФА.

Выводы

1. Сенсibilизация к БЛА у больных БА по данным базофильного теста была выше ($p < 0,05$), чем у лиц контрольной группы и значима для цефалоспоринов II поколения и КП. Наиболее часто сенсibilизация определялась к цефалоспорином II поколения и карбапенемам (по 57,9%), а также к цефалоспорином I поколения (52,6%).

2. Высокий уровень общего IgE (более 100 МЕ/мл) отмечался у 27 (56,3%) пациентов, а также у 3 (16,7%) человек контрольной группы и был в пределах от 105,0 до 534,8 МЕ/мл.

3. Увеличение sIgE-АТ к лекарственным аллергенам чаще определялось в группе больных аллергической БА (28,6%). Предположительно, что в группах со смешанной и неаллергической формами заболевания формирование непереносимости происходило преимущественно не IgE-обусловленными механизмами. При этом уровень общего IgE пациентов не коррелировал с уровнем sIgE-АТ ($r = 0,94$; $p > 0,05$) к

лекарственным аллергенам и активностью базофильного теста ($r = 0,33$; $p > 0,05$).

4. Анализ полученных данных выявил статистически достоверные различия результатов определения сенсibilизации к БЛА при использовании двух методов диагностики. Так, при проведении базофильного теста с лекарственными аллергенами у 39,6% пациентов была подтверждена непереносимость препаратов этой группы, в то время как методом ИФА – только у 14,6% больных ($p < 0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. Р.М.Хаитова, Н.И.Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
2. Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах / Н.Г.Астафьева, Д.Ю.Кобзев, Е.Н.Удовиченко, И.В.Гамова, И.А.Перфилова // Леч. врач. 2011. №4. С.6–12
3. Генетические предикторы лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики / И.Е.Грознова, Д.А.Сычев, Н.Г.Бердникова, А.О.Чикало // Биомедицина. 2013. №1. С.123–130
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. / под ред. А.С.Белевского. М.: Рос. респир. общество, 2012. 108 с.
5. Проточная цитометрия в медицине и биологии / А.В.Зурочка, С.В.Хайдуков, И.В.Кудрявцев, В.А.Черешнев. Екатеринбург: УрО РАН, 2013. 552 с.
6. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (часть 2) / Н.И.Ильина, Т.В.Латышева, Т.Н.Мясникова, Л.В.Лусс, О.М.Курбачева, С.М.Ерохина // Рос. аллергол. журн. 2013. №6. С.25–40.
7. Копейкина С.М., Ландышев Ю.С. Тест активации базофилов *in vitro* в диагностике гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2015. Вып.56. С.32–36
8. Копейкина С.М., Ландышев Ю.С. Методы диагностики *in vitro* в оценке сенсibilизирующих свойств бета-лактамов антибиотиков у больных бронхиальной астмой // Аллергол. и иммунол. 2015. Т.16, №2. С.220.
9. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.22. С.20–23.

10. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М. Скрининговая оценка хронических респираторных заболеваний: итоги реализации I этапа проекта ВОЗ-GARD на территории Амурской области // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.8–18.

11. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты / В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, П.Ф.Кику, Е.В.Полянская. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.

12. Митин Ю.А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: Светлица, 2010. 144 с.

13. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study / A.L.De Week [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2009. Vol.19, №2. P.91–109.

14. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology / D.G.Ebo [et al.] // J. Clin. Cytom. 2008. Vol.74, №4. P.201–210.

15. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity / J.Leysen [et al.] // J. Expert. Rev. Clin. Immunol. 2011. Vol.7, №3. P.349–355.

16. Sanz M.L., Gamboa P.M., De Week A.L. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity // J. Curr. Pharm. Des. 2008. Vol.14, №27. P.2803–2808.

REFERENCES

1. Haitov R.M., Il'ina N.I., editors. Allergy and Immunology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in russian).

2. Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Kobzev D.Yu., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. *Lechashchiy vrach* 2011; 4:6–12 (in russian).

3. Groznova I.E., Sychev D.A., Berdnikova N.G., Chikalo A.O. Genetic predictors of a medicinal allergy on beta-lactam antibiotics *Biomeditsina* 2013; 1:123–130 (in russian).

4. Belevskiy A.S., editor. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2011. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012 (in russian).

5. Zurochka A.V., Khaydukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in medicine and biology. Ekaterinburg: UrO RAN; 2013 (in russian).

6. Il'ina N.I., Latysheva T.V., Myasnikova T.N., Luss L.V., Kurbacheva O.M., Erokhina S.M. *Rossiyskiy aller-*

gologicheskij zhurnal 2013; 6:25–40 (in russian).

7. Kopeikina S.M., Landyshev Yu.S. Basophil activation test in vitro diagnosis of hypersensitivity to beta-lactam antibiotics in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2015; 56:32–36 (in russian).

8. Kopeikina S.M., Landyshev Yu.S. *Allergologiya i immunologiya* 2015; 16(2):220 (in russian).

9. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ul'yanychev N.V. Methodological approaches to developing of technologies of forecasting in pulmonology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2006; 22:20–23 (in russian).

10. Kolosov V.P., Manakov L.G., Perelman J.M. Screening estimation of chronic respiratory diseases: the results of realization of World Health Organization project first stage – GARD on the territory of the Amur region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 46:8–18 (in russian).

11. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemiologic and social-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in russian).

12. Mitin Yu.A. Laboratory diagnosis of allergic diseases. Guidelines. St. Petersburg: Svetlitsa; 2010 (in russian).

13. De Week A.L., Sanz M.L., Gamboa P.M., Aberer W., Sturm G., Bilo M.B., Montroni M., Blanca M., Torres M.J., Mayorga L., Campi P., Manfredi M., Drouet M., Sainte-Laudy J., Romano A., Merk H., Weber J.M., Jeremann T.M. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19(2):91–109.

14. Ebo D.G., Bridts C.H., Hagendorens M.M., Aerts N.E., De Clerck L.S., Stevens W.J. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *J. Clin. Cytom.* 2008; 74(4):201–210.

15. 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. *J. Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7(3):349–355.

16. Sanz M.L., Gamboa P.M., De Week A.L. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *J. Curr. Pharm. Des.* 2008;14(27):2803–2808.

Поступила 08.06.2015

Контактная информация

Светлана Михайловна Копейкина,
аспирант кафедры госпитальной терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: sveta944102921@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Svetlana M. Kopeikina,
MD, Postgraduate student of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: sveta944102921@rambler.ru