

УДК 615.28-035-06:616.98+616.9-036.22:612.017.1

О.В. Шарикадзе

Огляд та експертна оцінка матеріалів європейського мітингу з питань гіперчутливості до ліків (DHM 2022)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 69-80. doi 10.15574/SP.2022.127.69

For citation: Sharikadze OV. (2022). Review and expert evaluation of the materials of the European meeting on hypersensitivity to drugs (DHM 2022). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 69-80. doi 10.15574/SP.2022.127.69.

Наведено сучасні дані про механізми розвитку реакцій гіперчутливості до ліків (РГЧ). Актуальність проблеми пов'язана зі значною поширеністю побічних реакцій на ліки, у структурі яких значну частку займають імунні алергічні реакції. Неприятливі побічні реакції на ліки, за даними літератури, трапляються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів і близько 25% амбулаторних пацієнтів. Серйозна проблема РГЧ — це їх гіпердіагностика, яка впливає на результати індивідуального лікування та може мати серйозні наслідки в разі помилково встановленого діагнозу, бо викликає відповідні обмеження у використанні необхідних препаратів.

Мета — проаналізувати сучасні погляди та рекомендації, присвячені проблемі медикаментозної алергії; висвітлити питання мітингу 2022 року, на якому розглянуто проблеми гіперчутливості до ліків. Зокрема, показати взаємозв'язок вірусних інфекцій та тяжких шкірних реакцій, таких як синдром ураження шкіри з еозинофілією та системними розладами. Розглянуто і запропоновано до використання алгоритми, за допомогою яких можна попередити розвиток ускладнень, викликаних РГЧ. Матеріали статті спираються на результати Європейського мітингу, організованого Європейською асоціацією алергологів та імунологів у 2022 році в місті Верона, Італія.

У висновках зазначено, що, незважаючи на зацікавленість системи охорони здоров'я та значну кількість досліджень і публікацій з проблеми медикаментозної алергії, на сьогодні гостро постає потреба в точних діагностичних підходах, що забезпечать правильну ідентифікацію передбачуваного препарату за допомогою комбінації необхідних тестів і визначать причину для можливості призначення відповідного лікування. Розглянуто нові механізми, фенотипи та ендотипи РГЧ до ліків — майбутні ключі до запобігання подальшому впливу шкідливих препаратів. Майбутнім для України може стати попередній фармакогеномний скринінг (визначення специфічних генотипів людського лейкоцитарного антигену, пов'язаних із тяжкими шкірними побічними реакціями) для пацієнтів певних груп перед призначенням препаратів високого ризику.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ліки, гіперчутливість, віруси, герпес, COVID-19, вакцини, шкіра, імунна система.

Review and expert evaluation of the materials of the European meeting on hypersensitivity to drugs (DHM 2022)

O.V. Sharikadze

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The review article discusses the current data on the mechanisms of hypersensitivity drugs reactions (HDRs). The relevance of the problem is associated with a significant prevalence of adverse drug reactions, in the structure of which immune allergic reactions occupy a significant proportion. Adverse drug reactions, according to the literature, occur in 10–20% of hospitalized patients and about 25% of outpatients. A serious problem of HDRs is their overdiagnosis, which affects the results of individual treatment and can have serious consequences in case of misdiagnosis, because it causes appropriate restrictions in the use of necessary drugs.

Purpose — to analyze current views and recommendations on the problem of drug allergy; to highlight the issues of the 2022 meeting, which highlighted the problems of drug hypersensitivity. In particular, to show the relationship between viral infections and severe skin reactions, such as skin lesion syndrome with eosinophilia and systemic disorders. The article reviews and proposes algorithms that can be used to prevent the development of complications caused by HDRs. The materials of the article are based on the results of the European Meeting organized by the European Association of Allergists and Immunologists in 2022 in Verona, Italy.

In the conclusions it is noted that despite the interest of the health care system and the large number of studies and publications on the problem of drug allergy, today there is an urgent need for accurate diagnostic approaches that will ensure the correct identification of the suspected drug by a combination of necessary tests and determine the cause for the possibility of prescribing appropriate treatment. The new mechanisms, phenotypes and endotypes of HDRs to drug responses discussed in the review are the future keys to preventing further exposure to harmful drugs. Preliminary pharmacogenomic screening (identification of specific human leukocyte antigen genotypes associated with severe skin adverse reactions) for patients of certain groups before prescribing high-risk drugs may become the future for Ukraine.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: drugs, hypersensitivity, viruses, herpes, COVID-19, vaccines, skin, immune system.

Реакції гіперчутливості (РГЧ) до лікарських засобів — це серйозний вплив на систему охорони здоров'я, пов'язаний з їхньою частотою і тяжкістю. Неприятливі побічні реакції на ліки, за даними літератури, трапляються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів та у 25% амбулаторних. РГЧ належать до категорії несприятливих побічних реакцій на ліки і займають до 15% їх загальної структури зі значним збільшенням поширеності протягом останніх років [41,63]. Тяжкість проявів РГЧ

у більшості випадків пов'язана з розвитком тяжких шкірних побічних реакцій (SCAR). Проблема насамперед стосується дітей (100 випадків SCAR на рік). Ще один важливий момент: збільшення кількості реєстрованих випадків можна пояснити поліпшенням системи фармакологічного нагляду та діагностики таких станів у світі [70].

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів мають декілька варіантів класифікацій, серед яких клінічна класифікація найкраще від-

повідляє вимогам практикуючих лікарів. Згідно з цією класифікацією, РГЧ поділять на **негайні** (1–6 год після застосування препарату) у вигляді кропив'янки, ангіоневротичного набряку або анафілаксії, **уповільнені** (>6 год після застосування препарату), починаючи від макулопапульозної екзантеми або фіксованого висипання на лікарський засіб до тяжких системних реакцій – наприклад, синдром Стівенса–Джонсона/токсичний епідермальний некроліз (SJS/TEN) [15].

Особливості перебігу та час розвитку РГЧ, а також їхній характер, залежать від препаратів-винуватців. Високий ризик анафілаксії мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, радіоконтрастні засоби та анестетики [4,16,37,38]. Антибіотики та протисудомні препарати викликають тяжкі шкірні ураження в дорослих, а НПЗП, ароматичні протисудомні та алопуринол – у дітей [21,30]. З одного боку, біологічна та моноклональна терапія значно поліпшує ефективність лікування та пацієнтів із хронічними та онкогематологічними захворюваннями, проте за останній час збільшилася кількість повідомлень про розвиток РГЧ до нових препаратів [20,56]. Початок пандемії COVID-19 привернув увагу до реакцій, викликаних вакцинами.

Інша серйозна проблема РГЧ – їхня гіпердіагностика, яка впливає на результати індивідуального лікування та може мати серйозні наслідки в разі помилково встановленого діагнозу, бо викликає відповідні обмеження в застосуванні необхідних препаратів.

Зрозуміло, що РГЧ становлять не лише проблему здоров'я, але й викликають значні медичні витрати. Вважається, що правильно встановлений діагноз міг би заощадити близько 1145–4254 доларів на пацієнта [25,33].

Проблема РГЧ залишається однією з найактуальніших у світі. Щорічно відбуваються зустрічі, на яких розглядаються питання щодо проблеми ліків і реакцій, пов'язаних з їхнім використанням.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні погляди та рекомендації, присвячені проблемі медикаментозної алергії; розглянути питання мітингу 2022 року, який висвітлював проблему гіперчутливості до ліків.

Мітинг, який відбувся у квітні 2022 року в онлайн-форматі, розглядав загальні питання гіперчутливих реакцій, пов'язаних із ліками. Надзвичайно насичена програма включала

в себе п'ять симпозіумів і презентації клінічних випадків молодих науковців світу.

Гіперчутливість до ліків відноситься до несприятливих побічних реакцій, пов'язаних із медикаментами. Згідно з існуючою класифікацією, усі несприятливі побічні реакції на ліки можна поділити на дві групи: тип А і тип В [11,17,53]. Реакції типу А можуть виникнути в будь-якої людини, залежать від дози і вважаються передбачуваними. Їхній механізм переважно зрозумілий. Більшість реакцій типу В залучають імунну систему і належать до реакцій медикаментозної гіперчутливості (РМГ). Їх часто плутають і замінюють терміном «медикаментозна алергія». Але цей термін має набагато ширше значення. Якщо медикаментозна алергія є специфічною імунною відповіддю на препарат, що діє як алерген (переважно пов'язаний з білком або пептидом), то РМГ включають алергічні, посилені фармакологічні та псевдоалергічні механізми – результати посиленої імунологічної або запальної відповіді. Така імунна стимуляція та відповідні клінічні симптоми можуть також виникати, коли ліки безпосередньо зв'язуються з імунними рецепторами – водночас із білками HLA або TCR (рецептори Т-клітин) (концепція фармакологічної взаємодії з імунним рецептором [p-i]) або коли запальні клітини стимулюються взаємодією рецепторів із діючою речовиною ліків або за рахунок активації ферментних систем (псевдоалергія) [29,34,47–49].

Тематика першого симпозіуму «Віруси та гіперчутливість до ліків» надзвичайно важлива для педіатрів. Питання впливу вірусів на механізми порушення толерантності до ліків, представлені професором клінічної імунології Бернського університету Werner Pichler, важливі як для науковців, так і для практичних лікарів. Сьогодні патологічний вплив вірусів на формування інтолерантності до ліків не викликає сумнівів. Так, за даними доповідача, ризик розвитку екзантем після застосування сульфамілідів підвищується від 3% до 50% під час вірусної інфекції. Також на тлі вірусної інфекції збільшується в 100 разів ризик розвитку синдрому Стівенса–Джонсона. Водночас взаємодія між противірусним імунітетом та РМГ є множинною і складною (рис. 1) [68].

W. Pichler виділив два основні механізми розвитку патологічної реакції: 1) обмеження імунної відповіді по антигенах головного комплексу гістосумісності (ГКГС); 2) наявність мінімальних костимуляторних сигналів.

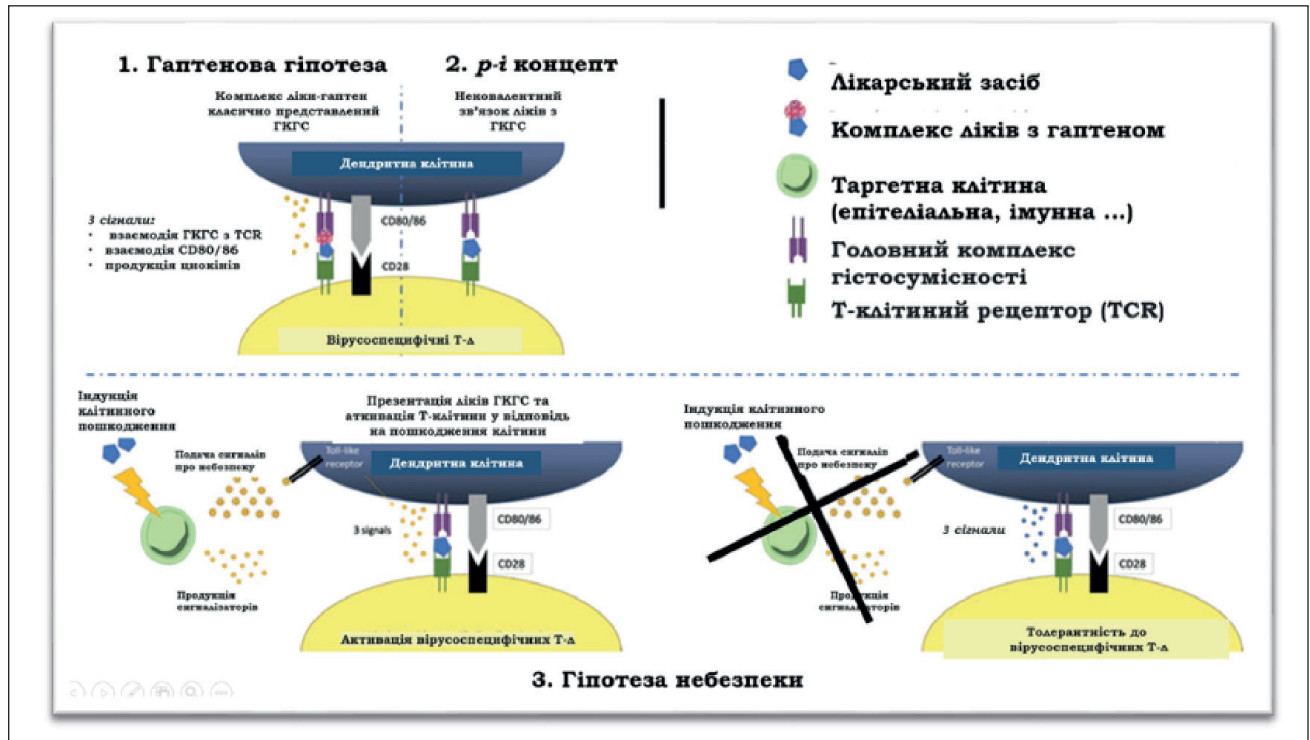


Рис. 1. Взаємодія між противірусним імунітетом та реакціями медикаментозної гіперчутливості. Джерело: https://www.frontiersin.org/files/Articles/586407/fphar-11-586407-HTML-r1/image_m/fphar-11-586407-g001.jpg

Ці моделі передбачають, що препарат індукує утворення неоантигену, розпізнаного вірусоспецифічними Т-клітинами пам'яті, які раніше були сенсibiliзовані персистуючими протягом усього життя вірусами. Особливістю такої вірусної персистенції є їхня періодична активація, що запускає програми транскрипції [68]. Ця переривчаста вірусна реплікація стимулює значну противірусну специфічну проліферацію Т-клітин, не розвиваючи функціональної невідповідності, яка зазвичай виникає після повторних інфекцій [66]. У цій моделі Т-клітини пам'яті утворюються після впливу патогену і знаходяться в певних анатомічних місцях. Вони можуть перехресно реагувати з гаптенованими ендogenous пептидами, представленими в алелі ризику ГКГС, або з препаратами, які зв'язують TCR і/або ГКГС нековалентно відповідно до моделі р-і, або зі зміненим репертуаром ендogenous пептидів після зв'язування лікарського засобу з ГКГС [43]. На думку автора, віруси також призводять до розвитку аутоімунних реакцій та прямо пов'язані з формуванням множинної гіперчутливості до ліків.

Ще одна теорія, що пояснює взаємодію між ліками та інфекцією — гіпотеза небезпеки, уперше запропонована Matzinger на початку 1990-х років [14]. Згідно з нею, основною рушійною силою імунної системи є захист від небезпеки

ки [50]. Презентація антигена за відсутності небезпеки призводить до розвитку толерантності, тоді як наявність сигналу небезпеки — до повноцінної імунної відповіді. Доведено, що для стимуляції імунної відповіді необхідні три складові:

- **сигнал 1** являє собою взаємодію між антигеном, ГКМГ і Т-клітинним рецептором,
- **сигнал 2** представлений костимулюючою взаємодією «молекула-рецептор» і серією прозапальних цитокінів, таких як IL-2, TNF- α та IFN- γ , які діють опосередковано на антигенпрезентуючі клітини, щоб посилити експресію костимулюючої молекули,
- **сигнал 3** представлений поляризуючими цитокінами, які діють безпосередньо на Т-клітини і призводять до імунної відповіді TH1 або TH2.

Сигнал небезпеки може бути результатом хімічного, фізичного або вірусного стресу. Ця теорія була запропонована для часткового пояснення реакцій у хворих на ВІЛ.

У літературі немає даних щодо активації IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості на ліки за наявності вірусних інфекцій. Для вивчення цього важливого аспекту необхідні подальші дослідження. Однак причетність вірусів до IgE-опосередкованої харчової алергії добре відома, як і ймовірна потенційна роль вірусів у цих реакціях [39].

Наступна доповідь педіатра Jean–Christoph Saubet «Роль вірусів у розвитку алергії на ліки у дітей» розкрила проблему нераціонального використання бета-лактамічних антибіотиків у дітей під час вірусних інфекцій, складнощів диференційного діагнозу вірусних екзантем із реакціями гіперчутливості на ліки. Слід зазначити, що в Україні теж існує така проблема. Незважаючи на те, що останнім часом все менше педіатрів призначають антибіотики дітям із вірусними інфекціями, проблема гіпердіагностики медикаментозної алергії, зокрема на антибактеріальні препарати, зберігає певну актуальність.

Під час першого симпозиуму доцент Гарвардської медичної школи (США) Kimberly Blumenthal і професор із Мюнхенського технічного університету (Німеччина) Knut Brockow у доповідях розглянули негайні та уповільнені реакції на вакцини від SARS-CoV-2. Слід зазначити, що аналіз здебільшого стосувався вакцин мРНК, зокрема, Pfizer-BioNTech і Moderna. K. Blumenthal навела дані, що за весь період проведення вакцинації до квітня 2022 року зафіксували 7,91 епізоду РМГ на 1 млн доз вакцин. Анафілактичний шок на мРНК-вакцини проти COVID-19 за останніми оцінками зустрічався від 2,5 до 11,1 випадку на 1 млн доз, переважно в осіб з алергією в анамнезі. Детальніше інформацію описали K. Blumenthal зі співавт. у статті «Гострі алергічні реакції до мРНК- COVID-19» [10]. У своїй доповіді на мітингу автор підкреслив, що 98% досліджуваних не мали жодних симптомів алергічної реакції після отримання мРНК-вакцини проти COVID-19. У решти 2% пацієнтів повідомлялося про деякі алергічні симптоми; тяжкі реакції та анафілаксія реєструвалися за показником 2,47 на 10 тис. щеплень. Водночас усі особи з анафілаксією не мали клінічних ознак шоку та не потребували ендотрахеальної інтубації. Механізм розвитку анафілаксії в когорті не був визначений. Більшість вакцинованих з анафілаксією мали алергічний анамнез, 31% мали анафілактичний шок в анамнезі. Цікаво, серед майже 4 тис. осіб із тяжкою історією харчової або лікарської алергії не зафіксовано жодних алергічних реакцій.

Основні причинні фактори розвитку алергічних реакцій на вакцини від SARS-CoV-2, за даними, опублікованими в позиційному документі ENDA (Європейська мережа з медикаментозної алергії) / EAACI «Алергія та вакцини проти COVID-19: позиція ENDA/EAACI», такі [17]:

- поліетиленгліколь (PEG),
- полісорбат,

- трометалол,
- трометамін (міститься у вакцині Moderna),
- етилендіамін тетраоцтової кислоти (входить до складу вакцини AstraZeneca).

Доповідь К. Брокова про уповільнені реакції при вакцинації від COVID-19. Це — аналіз даних міжнародної бази VigiBase — глобальної бази Всесвітньої організації охорони здоров'я, у якій реєструються усі несприятливі події, пов'язані з використанням ліків і вакцин. Проаналізовано три вакцини — Moderna, AstraZeneca і Pfizer-BioNTech. Серед реакцій найчастіше спостерігалися лімфаденопатії та шкірні реакції в місці введення вакцини (гіперемія і набряк) — таблиці 1 і 2. Більшість зафіксованих реакцій належали до несерйозних, які не загрожували життю. Тільки деякі випадки були розцінені як серйозні. У більшості досліджуваних після першої дози виникла лімфаденопатія і відмічалася місцева шкірна реакція. Відтерміновані реакції гіперчутливості зазвичай не виникали. У 12 представлених випадках зі значними місцевими реакціями в місці ін'єкції усі продовжили щеплення. З цих 12 випадків у 50% реакція не повторилося після другої дози, у 25% спостерігався подібний рецидив реакції, а 25% мали менш тяжку реакцію. Однак для визначення профілю безпеки щеплень дослідження слід продовжувати.

В Україні, як і у світі, залишається питання пацієнтів, які отримують імуносупресивну і/або цитостатичну терапію. Тому в доповіді Knut Brockow також йшлося про пацієнтів, які отримували паклітаксен, оскільки цей препарат може впливати як на ризик розвитку гострих алергічних реакцій, так і на ефективність самої вакцини. Водночас аналіз літературних джерел засвідчив безпечність вакцинації для пацієнтів, які отримували або отримують паклітаксен [7,8].

Висновки останніх двох доповідей такі. Незважаючи на вищий рівень (0,025–0,11 на 10 тис. щеплень) порівняно з даними Центру з контролю за захворюваннями та профілактики на основі методів пасивного спонтанного звітування алергічних реакцій та підтвердженої анафілаксії в окремих дослідженнях [40], загальний ризик анафілаксії після мРНК-вакцини проти COVID-19 залишається надзвичайно низьким і значною мірою порівнянним з іншими поширеними факторами її ризику [28,57].

Слід нагадати, що занепокоєння щодо ризиків розвитку алергічних реакцій під час вак-

Демографічні показники випадків уповільненої лімфаденопатії у звітах щодо вакцини, стратифіковані за виробниками вакцини

Таблиця 1

| Показник | | Відстрочена лімфаденопатія кластер (n=64) | Усі лімфаденопатії Moderna (n=261) | Усі лімфаденопатії Pfizer-BioNTech (n=6589) | Усі лімфаденопатії AstraZeneca (n=858) |
|-------------------------------|---|---|------------------------------------|---|--|
| Вік (роки) | Медіана | 36 | 38 | 43 | 49 |
| | Q1-Q3 | 31-43 | 31-48 | 32-51 | 36-64 |
| Стать | Чоловіча, абс. (%) | 8 (13) | 32 (12) | 944 (14) | 96 (11) |
| | Жіноча, абс. (%) | 56 (88) | 228 (87) | 5516 (84) | 734 (86) |
| Час виникнення симптому (діб) | Медіана | 5 | 3 | 1 | 1 |
| | Q1-Q3 | 2-6 | 1-6 | 1-3 y | 1-2 |
| Серйозні | абс. (%) | 3 (4,7) | 29 (11) | 1041 (16) | 563 (66) |
| Доза вакцини | 1 доза, абс. (%) | 45 (70) | 22 (8,4) | 642 (10) | 423 (49) |
| | 2 доза, абс. (%) | 1 (1,6) | 3 (1,1) | 409 (6,2) | 0 (0) |
| | Невідомо, абс. (%) | 18 (28) | 236 (90) | 5535 (84) | 435 (51) |
| Регіон | Америка, абс. (%) | 44 (69) | 178 (68) | 359 (5,4) | 2 (0,2) |
| | Європа, абс. (%) | 20 (31) | 83 (32) | 6229 (94) | 851 (99) |
| | Південно-Східна Азія, абс. (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) |
| | Східне Середземномор'я, абс. (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,0) | 4 (0,5) |
| Фіксація (кваліфікація) | Терапевт/ сімейний лікар, абс. (%) | 10 (16) | 39 (15) | 1889 (29) | 23 (2,7) |
| | Фармацевт, абс. (%) | 1 (1,6) | 4 (1,5) | 588 (8,9) | 13 (1,5) |
| | Інший лікар/ медичний працівник, абс. (%) | 4 (6,3) | 19 (7,3) | 2038 (31) | 129 (15) |
| | Інші, абс. (%) | 5 (7,8) | 21 (8,0) | 1781 (27) | 697 (81) |

Демографічні показники випадків уповільненої локальної шкірної реакції на вакцини, стратифіковані за виробниками вакцини

Таблиця 2

| Показник | | Відтермінована місцева шкірна реакція* кластер (n=605) | Місцева шкірна реакція Moderna (n=986) | Місцева шкірна реакція Pfizer-BioNTech (n=2877) | Місцева шкірна реакція AstraZeneca (n=331) |
|-------------------------------|---|--|--|---|--|
| Вік (роки) | Медіана | 43 | 43 | 44 | 44 |
| | Q1-Q3 | 35-57 | 33-56 | 32-54 | 32-58 |
| Стать | Чоловіча, абс. (%) | 42 (6,9) | 83 (8,4) | 273 (9,5) | 23 (6,9) |
| | Жіноча, абс. (%) | 563 (93) | 902 (91) | 2583 (90) | 301 (91) |
| Час виникнення симптому (діб) | Медіана | 7 | 6 | 1 | 1 |
| | Q1-Q3 | 1-8 | 1-7 | 1-2 | 1-2 |
| Серйозні | Серйозні випадки, абс. (%) | 15 (2,5) | 44 (4,5) | 174 (6,0) | 160 (48) |
| Доза вакцини | 1 доза, абс. (%) | 15 (2,5) | 27 (2,7) | 190 (6,6) | 166 (50) |
| | 2 доза, абс. (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 34 (1,2) | 0 (0,0) |
| | невідомо, абс. (%) | 590 (98) | 959 (97) | 6653 (92) | 165 (50) |
| Регіон | Америка, абс. (%) | 512 (85) | 833 (84) | 460 (16) | 1 (0,3) |
| | Європа, абс. (%) | 93 (15) | 153 (16) | 2408 (84) | 310 (94) |
| | Південно-Східна Азія, абс. (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 9 (0,0) | 9 (2,7) |
| | Східне Середземномор'я, абс. (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 11 (3,3) |
| Фіксація (кваліфікація) | Терапевт / сімейний лікар, абс. (%) | 59 (10) | 89 (9) | 387 (13) | 32 (9,6) |
| | Фармацевт, абс. (%) | 5 (0,8) | 9 (0,9) | 1 (0,0) | 9 (2,7) |
| | Інший лікар / медичний робітник, абс. (%) | 20 (3,3) | 20 (2) | 372 (13) | 49 (15) |
| | Інші, абс. (%) | 9 (1,5) | 24 (2,4) | 1483 (52) | 244 (74) |

Примітка: * — місцева шкірна реакція — еритема в місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції та підвищення температури шкіри в місці ін'єкції [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/farmakonaglyad/EMA/2021/004_2021-07_Delayed_Local_Adverse_Reactions_and_the_Moderna_COVID-19_vaccine.pdf]

цинації призводять до вагань щодо вакцинації; тому у світі ця інформація знаходиться у відкритому доступі. На жаль, в Україні немає можливості отримати таку інформацію.

Продовжуючи тему алергічних реакцій, що стосуються вакцин від SARS-CoV-2, доцент із Данії Лене Хейз Гарві у своїй доповіді намагалася знайти відповіді на запитання, наскільки ефективним може бути шкірне тестування на вакцини та їхні компоненти в їх діагностиці. Вона зазначила, що перша доза вакцини Pfizer-BioNTech була введена 8 грудня 2020 року у Британії, а вже 9 грудня 2020 року з'явилися повідомлення про розвиток алергічних реакцій негайного типу в трьох медичних працівників, яким вводилася вакцина. Доктор Гарві є автором статті, яка вийшла 17 грудня 2020 року та стосувалася питань пошуку можливих причин реакцій на вакцину. У якості причинного фактора розглядався макрогोल (PEG) — відносно нова речовина в складі вакцин Pfizer-BioNTech і Moderna. Тому її алергенність і потенційна можливість викликати сенсibilізацію були невідомі. Враховуючи потенційну небезпеку цього компоненту, почали виникати запитання, яких людей не можна вакцинувати: тих, хто мав алергічну реакцію на попередню дозу вакцини, або тих, хто мав алергію на компоненти вакцин? Складнощі у відповіді на ці запитання виникають у зв'язку з недостатністю досвіду в роботі з вакцинами від SARS-CoV-2. Така причина стосується можливих діагностичних методів. У ХХІ ст. основними методами діагностики алергії на ліки (вакцини) є шкірне тестування: прик-тест і внутрішньошкірний тест. Основними недоліками першого є високий ризик хибно негативних результатів і водночас його перевагами є висока специфічність і безпечність. Внутрішньошкірні тести відрізняються ще вищою чутливістю, водночас існує ризик хибно позитивних реакцій та розвитку системних алергічних реакцій і анафілаксії. У багатьох наукових і клінічних центрах розпочаті дослідження. Результати одного такого дослідження, проведеного під керівництвом Леонардо Біанчі (Leonardo Bianchi), опубліковані в березні 2021 року в журналі «Allergy» у вигляді листа до редактора. У дослідженні взяли участь 5 пацієнтів із системними реакціями на вакцинацію. Проведені в них шкірні прик- і внутрішньошкірні тести через 20 хвилин показали негативний результат. Але через 12 годин у місці проведення внутрішньошкірних тестів виникла

інфільтрація, гіперемія та набряк. Це розцінили, як позитивну реакцію уповільненого типу. Водночас дослідження, проведені в групі 18 волонтерів, показали, що через 12 годин у 12 попередньо вакцинованих осіб був позитивний інтрадермальний тест, а в групі 6 невакцинованих волонтерів усі тести були негативними. Автори статті вважають, що причиною позитивного тесту може бути імунна відповідь у вакцинованих пацієнтів як ознака формування бажаного клітинного імунного захисту, а не алергія на білок S вірусу SARS-CoV-2 або на компоненти вакцини. Ця гіпотеза підтверджена відсутністю слизово-шкірних побічних реакцій після другого введення вакцини у вакцинованих добровольців [9].

Отже, виникають подальші запитання: чи варто проводити популяційну діагностику; яка її чутливість та ефективність? Відповіді на ці запитання можна знайти в літературних джерелах. Наприклад, дослідження, опубліковані в статті М.А. Bruusgaard–Mouritsen, довели, що реактивність шкірної проби до PEG може з часом знижуватися, але титровані шкірні прик-тести зі збільшенням концентрації PEG до 20 тис. можуть бути позитивними, тоді як тест на PEG меншої концентрації є негативним. Щоб уникнути системних реакцій, рекомендують обов'язкове ступінчасте шкірне прик-тестування [12].

Механізми, за допомогою яких віруси впливають на розвиток гіперреактивності до ліків, стали темою другого симпозиуму. Доповідач з Японії Yoshiko Mizukawa представив доповідь про механізми формування індукованих ліками тяжких шкірних реакцій з еозинофілією та системними розладами (DRESS/DISH) у пацієнтів із герпесвірусними інфекціями. За даними літератури, у загальній популяції до 10% дітей, які лікуються антибіотиками, мають шкірні побічні реакції на препарат, але алергія підтверджується менш ніж у 20% пацієнтів. Більшість неалергічних реакцій, імовірно, викликані вірусами. У якості можливих факторів розглядають гостру ентеровірусну інфекцію, різні варіанти респіраторних вірусів і реактивацію вірусу Ебштейна–Барр (EBV). Характерні ураження шкіри (макулопапульозний висип, кропив'янка та інші) викликані вірусами найчастіше виникають у дитячому віці. Механізми, за допомогою яких вірус призводить до розвитку шкірного висипання, досліджувалися з 60-х років [35,36]. Вони є складними і все ще недостатньо чітко визначеними в багатьох аспектах.

Виникнення висипання, викликаного вірусом, може залежати від здатності вірусу проникати в шкіру та інфікувати клітини тканин шляхом фіксації на клітинних рецепторах або внутрішньоклітинного проникнення [36]. У дослідженнях показано, що шкірні прояви можуть бути частково спричинені прямим вірусним цитопатичним ефектом (включення, балонування, вакуолізація та некроз), що приводить до макроскопічних змін, таких як набряк і крововилив, що призводить до пошкоджень шкіри [1,13]. Теоретично, будь-який циркулюючий вірус, вільний або асоційований з клітинами, який локалізується в шкірній кровоносній судині, може інфікувати стінку судини (або пройти крізь неї) і збільшуватися в позасудинних тканинах, викликаючи висипання на шкірі [36]. Ураження клітин шкіри викликають виділення прозапальних продуктів, особливо сигналів пошкодження (або небезпеки), цитокінів і хемокінів [19,60]. Кератиноцити, ймовірно, є важливою складовою неспецифічного запалення через фіксацію вірусу та секрецію різних сигналів [42]. Крім прямого впливу вірусу, імунологічні механізми, індуковані вірусом, також можуть брати участь у розвитку ураження шкіри. Дійсно, клітинопосередковані відповіді, викликані вірусом, можуть бути відповідальними за пошкодження через неспецифічну запальну реакцію [44]. Залучення адаптивних імунних клітин можливе завдяки взаємодії між запаленими рецепторами ендотелію та маркерами адресації шкіри на поверхні лімфоцитів, наприклад, CLA (антиген шкірних лімфоцитів) [54,55]. У доповіді Y. Mizukawa розглянуто сучасні моделі гетерологічного імунітету, які враховують специфічне HLA-обмеження та мінімальні коstimулюючі сигнали, що спостерігаються при тяжких шкірних побічних реакціях, пов'язаних із застосуванням ліків. У цій моделі, описаній вище, передбачається, що препарат індукує утворення антигену, що розпізнається вірусоспецифічними Т-клітинами пам'яті. Ці Т-клітини раніше були сенсibiliзовані довічно інфікуючими вірусами, які періодично виходять із затримки та вмикають програми транскрипції [68]. Ця переривчаста вірусна реплікація стимулює значну противірусну специфічну проліферацію Т-клітин без розвитку функціональної несприйнятливості, яка зазвичай виникає після повторних інфекцій [66]. Т-клітини пам'яті утворюються після контакту з патогеном і знаходяться в певних анатомічних місцях.

Ці Т-клітини пам'яті можуть перехресно реагувати з гаптенованими ендогенними пептидами, представленими в контексті алеля ризику HLA, або препаратами, які зв'язують TCR і/або ГКГС нековалентним чином відповідно до моделі р-і, або зміненим репертуаром ендогенних пептидів після зв'язування препарату з ГКГС [45].

Частіше за все в якості тригера виступають бета-лактамі антибіотики та нестероїдні протизапальні засоби. Важливо, що в розвитку тяжких РМГ, таких як синдром шкірних проявів на ліки з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), особливу роль відіграють віруси герпесу.

На сьогодні відомо, що DRESS — це відстрочена реакція, спричинена застосуванням ліків, частота виникнення якої становить 1 випадок на 1000-10000 призначень препарату [18]. Найчастіше DRESS пов'язаний із застосуванням ароматичних протисудомних препаратів, антидепресантів, сульфаніламідів і сульфонів, протизапальних засобів, антибіотиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та бета-блокаторів [26]. Гіпотези впливу вірусів у розвитку DRESS ґрунтуються на доказах реплікації вірусу (первинна інфекція або реактивація) під час розвитку хвороби [6,22,24,52]. Вірус герпесу людини 6-го типу (HHV-6) був першим вірусом, інкримінованим у патології DRESS [2], який зараз розглядається деякими авторами, як специфічний та чутливий діагностичний критерій [58]. Проте роль реплікації HHV-6 залишається суперечливою, оскільки дослідження не виявило суттєвої кореляції між навантаженням ДНК HHV-6 і діагнозом DRESS [69]. Експансія Т-клітин CD4+ і Т-клітин CD8+ під час реактивації HHV-6, здається, є важливою особливістю багатьох пацієнтів із поліорганною недостатністю DRESS [51]. Крім того, виявлено, що пацієнти з реактивацією HHV-6 мають значно вищі рівні фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у сироватці порівняно з пацієнтами без реактивації HHV-6. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що ФНП- α та інші цитокіни беруть участь у реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції через індукцію негайної ранньої експресії генів ЦМВ, що призводить до ініціації реплікації вірусу. Ген ЦМВ має високий рівень гомології з геном HHV-6 U95 і, можливо, ФНП- α взаємодіє з ним ідентично. Також виявлено, що рівні С-С мотив хемокіну А 17 у сироватці крові вищі в пацієнтів із DRESS із реплікацією HHV-6, ніж у пацієнтів

Таблиця 3

Шкала оцінки тяжкості синдрому гіперчутливості, викликаного ліками (DISH), та синдрому тяжких шкірних уражень з еозинофілією і системними симптомами (DRESS)

| Параметри | Оцінка/ступінь | Шкала |
|--|---|--------------------|
| Фіксовані: — вік, роки — тривалість використання препарату (ів). дні — алопуринол | $\leq 40/41-74 \geq 75$ $0-6/\geq 7$ Так | -1/0/2 0/1 1 |
| Варіативні: — пульс-терапія преднізалон | Так | 2 |
| Шкірні прояви: — еритема, % поверхні тіла — ерозії, % поверхні тіла | $<70/\geq 70$ /еритродерма $<10/10-29/\geq 30$ | 0/1/2 0/1/3 |
| Лихоманка $>38,5^{\circ}\text{C}$, тривалість у днях | 0 або $1/2-6/\geq 7$ | 0/1/2 |
| Зниження апетиту ($>70\%$ від регулярного прийому їжі, дні) | $0-4/\geq 5$ | 0/1 |
| Ниркова дисфункція (креатинін), мг/дл | $<1,0/1,0-0,2/\geq 2,1$ або гемодіаліз | 0/1/3 |
| Печінкова дисфункція (аланінамінотрансфераза), ОД/л | $<400/400-1000/>1000$ | 0/1/2 |
| С-реактивний білок, мг/дл | $\leq 2/<2-10/\geq 10-<15/\geq 15$ | |

без реплікації [67]. Це узгоджується з деякими спостереженнями дисфункції Tregs і плазмочитоїдних дендритних клітин при синдромі DRESS [62]. Отже, є деякі докази того, що існують механізми, пов'язані з HHV-6, які принаймні частково пояснюють ускладнення DRESS.

Але все ще потрібні подальші дослідження, щоб підкреслити відмінності між пацієнтами з реактивацією або без реактивації вірусу. У цьому контексті ретроспективна серія випадків із 29 педіатричних пацієнтів із DRESS показала, що в тих, хто був позитивним на HHV-6, спостерігали значно більшу тяжкість і тривалішу госпіталізацію порівняно з пацієнтами з негативним HHV-6 (11,5 днів проти 5 днів, $p=0,039$) [3]. Дорослі пацієнти з реактивацією HHV-6 мали довший перебіг і значно серйозніші ураження органів порівняно з тими, у кого реактивація не підтверджена. Це свідчить про можливе прогностичне значення HHV-6 [27,64].

Подальші дослідження повинні визначити реактивацію інших латентних вірусів. Очевидно, активація вірусу відбувається визначеним хронологічним шляхом і, здається, залучає кілька вірусів у поточному порядку: спочатку EBV і/або HHV-6, потім HHV-7 і незабаром після ЦМВ [23]. Одночасну появу кількох супутніх вірусних реактивацій можна пояснити здатністю вірусу герпесу реактивувати інші віруси. Особливо обговорюється роль EBV у розвитку ураження багатьох органів при DRESS, оскільки на ранній стадії DRESS спостерігаються симптоми, схожі на інфекційний моноклеоз [23,65]. Крім того, Mardivirin та співавт. дослідив можливість медикаментозного загострення DRESS через призначення антибіотиків.

Амоксицилін виявився обтяжливим фактором, імовірно, через той самий патомеханізм індукованого амоксициліном висипання в пацієнтів, інфікованих EBV [32].

Наукова інформація завжди важлива також із точки зору її практичного використання. Тому шкала оцінки тяжкості DRESS/DISH (табл. 3) та алгоритм діагностики й прогнозування результатів медикаментозного лікування пацієнтів із DRESS/DISH (рис. 2) буде корисним для лікарів [59].

Пошук біомаркерів, які дадуть змогу своєчасно встановити діагноз і прогнозувати ризику РМГ, завжди залишається актуальною темою досліджень. На третьому симпозіумі мітингу доповідачі з Японії намагалися відповісти на ці питання. Hideo Asada показав, що підвищення рівня хемокіну TARC/CCL17 у сироватці крові високо корелює з тяжкістю DISH/DRESS і реактивацією HHV-6, що значно впливає на перебіг захворювання. Підвищені сироваткові рівні OX40 мають схожі результати. Високі рівні обох показників також пов'язані з тромбоцитопенією, фебрильною лихоманкою, наявністю атипичних лейкоцитів та еозинофілією.

Riichiro Abe з Японії в доповіді «Штучний інтелект у діагностиці синдрому Стівенса–Джонсона та токсико-епідермального некролізу» розповів, як сучасні комп'ютерні технології допомагають встановити діагноз, спираючись на результати фотофіксації висипання з перших днів його виникнення.

Franscesca Mori з Італії, проаналізувавши можливість діагностики медикаментозної алергії в дітей, дійшла висновку, що провокаційні тести за умови їх коректного призначення

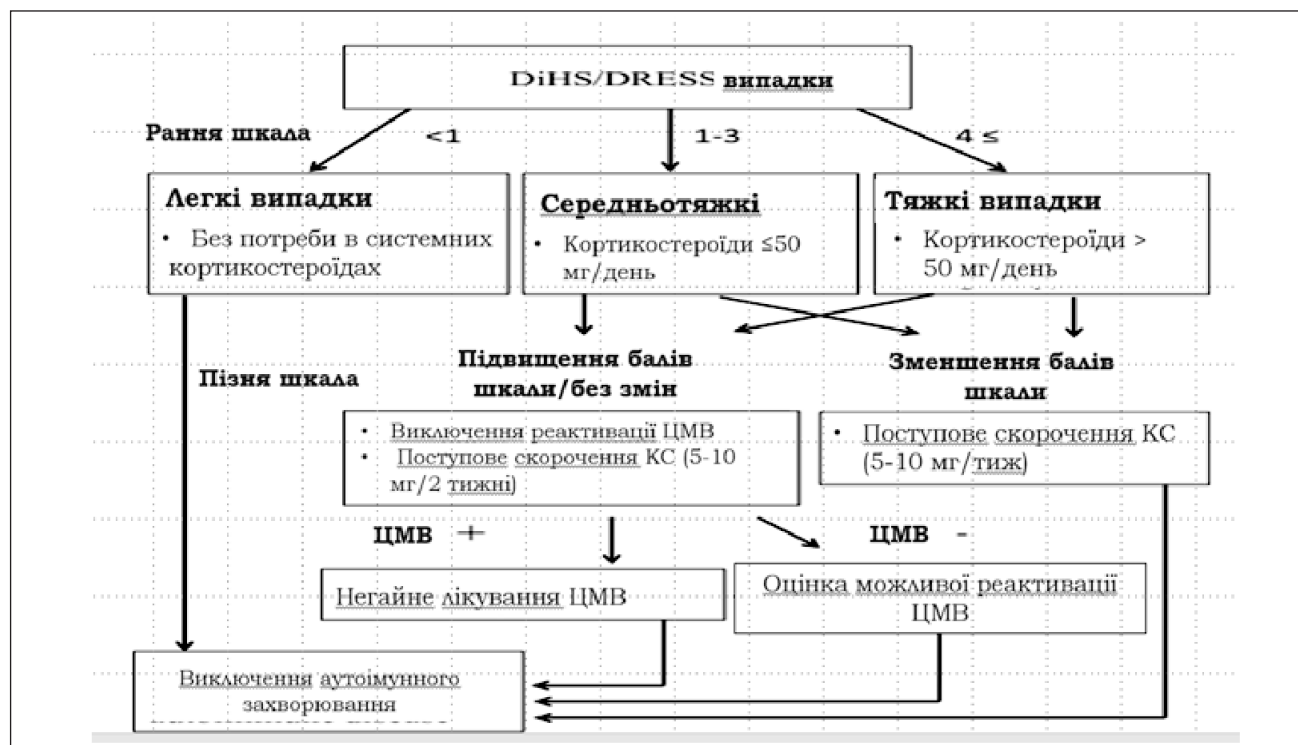


Рис. 2. Алгоритм діагностики та прогнозування результатів медикаментозного лікування синдрому гіперчутливості/лікарська реакція з еозинofilією та системними симптомами на основі ранніх і пізніх результатів. Джерело - https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1323893019300462-gr3_lrg.jpg

та проведення повинні стати альтернативою усіх інших методів діагностики [46]. А Annick Barbaud – представниця Сорбонського університету надала ретельну інформацію щодо існуючих сучасних рекомендацій щодо проведення провокаційних тестів до медикаментів.

Темою четвертого симпозиуму стала діагностика побічних реакцій на вакцини проти SARS-CoV-2, сучасний рівень. На ньому були розглянуто питання: чи існують реальні протипоказання до COVID-вакцин? Giovanna Zanoni (Італія) за допомогою аналізу сучасної літератури та існуючих на сьогодні рекомендацій показала, що основними протипоказаннями до вакцинації є підтверджена алергія на компоненти вакцин, а також розвиток серйозної побічної реакції на першу дозу вакцини. Водночас пацієнтам, які мали реакції, оцінені як несерйозні, рекомендують вводити повторну дозу з подальшим спостереженням у медичному закладі протягом 30–60 хвилин. Якщо попередня серйозна реакція сталася після першої дози векторної вакцини, пацієнтові можна продовжити вакцинацію вакциною мРНК. У тих, хто мав міокардит після вакцинації вакциною мРНК, слід оцінити можливі ризики та обрати інший варіант вакцини. І останній висновок – пацієнти, які в анамнезі мали реакції, пов'язані з іншими вак-

цинами, не мають протипоказань до введення вакцин проти SARS-CoV-2.

На останньому, п'ятому симпозиумі «Сучасні проблеми медикаментозної алергії» у двох доповідях розглянуто залучення небезпечних клітин до реакцій, спровокованих ліками. Професор Knut Brockow виступив із доповіддю, яка поставила під сумнів існування терміну «синдром активації небезпечної клітини». На його думку, існує декілька типів захворювань, спричинених порушенням небезпечних клітин, і серед них немає місця синдрому.

Проблему гіпердіагностики алергії на пеніциліни висвітлила Maria J Torres. Вона навела дані, що свідчать про відсутність реакцій у разі повторного введення пеніциліну в пацієнтів із позитивним анамнезом алергії. Тому залишається відкритим питання, чи варто призначати шкірні тести з високим рівнем хибно позитивних результатів, якщо для пацієнтів із «низьким ризиком» існує безпечна альтернатива у вигляді оральної провокаційної проби. Щоб допомогти визначити «низький ризик», дослідники провели огляд 447 пацієнтів і визначили, що ті, хто мав висипання без ангіонабряку, ураження слизової оболонки або системних симптомів більше 1 року тому, можуть пропустити шкірні проби та перейти безпосередньо до перорально-

го застосування препарату. З 55% пацієнтів, які відповідали цим критеріям, >97% перенесли пероральний прийом [5,61].

Слід зазначити, що практично усі спікери, які брали в ньому участь, закінчували доповіді словами про необхідність подальшого вивчення проблеми РМГ. До цього особисто хочеться додати слова великого Парацельса: «Все є отрута, і ніщо не позбавлене отруйності; одна лише доза робить отруту непомітною». Реакції медикаментозної гіперчутливості можна попередити, якщо рішення про дозу та кількість одночасно призначених ліків будуть прийматися зважено.

Висновки

Незважаючи на зацікавленість системи охорони здоров'я та значну кількість досліджень і публікацій з проблеми медикаментозної алергії, на сьогодні гостро постає потреба в точних діагностичних підходах, що забезпечать правильну ідентифікацію передбачуваного препарату за допомогою комбінації тестів *in vitro* та/або *in vivo* та визначать причину для можливості призначення відповідного лікування.

Розглянуті в огляді нові механізми, фенотипи та ендотипи РГЧ до ліків — майбутні ключі до запобігання подальшому впливу шкідливих препаратів.

Питання визначення «винуватця» в разі алергії на ліки та обов'язкова звітність, а також подальший розвиток електронних систем, які зможуть використовувати практикуючі лікарі, є необхідною умовою запобігання майбутнім випадковим призначенням.

Майбутнім для України може стати попередній фармакогеномний скринінг (визначення специфічних генотипів людського лейкоцитарного антигену, пов'язаних із важкими шкірними побічними реакціями) для пацієнтів певних груп перед призначенням препаратів високого ризику.

Існуючі на сьогодні протоколи премедикації антигістамінними препаратами та системними кортикостероїдами є ще однією терапевтичною стратегією для запобігання реакцій на певні біологічні та хіміотерапевтичні засоби в разі періопераційної анафілаксії, а також у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями на етапах активного лікування та в періоді імуносупресії.

Швидка десенсибілізація до ліків може бути використана для викликання тимчасової толерантності в ситуаціях, коли можливість використання альтернативних медикаментів для пацієнта обмежена або відсутня.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agol VI. (2012, Dec). Cytopathic effects: virus-modulated manifestations of innate immunity? *Trends Microbiol.* 20(12): 570–576. doi: 10.1016/j.tim.2012.09.003. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23072900; PMCID: PMC7126625.
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret–Dejean A. (2015, Apr). Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 28(2): 313–35. doi: 10.1128/CMR.00122-14. PMID: 25762531; PMCID: PMC4402955.
- Ahluwalia J et al. (2015). Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology.* 172(4): 1090–1095.
- Al–Ahmad M, Rodriguez BT. (2017). Pattern of inpatient referrals to a drug allergy unit in Kuwait. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 49(6): 276–280.
- Amrol DJ. (2020). Delabeling Penicillin Allergy. URL: <https://www.jwatch.org/na52898/2020/12/28/delabeling-penicillin-allergy>.
- Anci E, Braun C, Marinosci A, Rodieux F, Midun E, Torres MJ, Caubet JC. (2021, Mar 10). Viral Infections and Cutaneous Drug-Related Eruptions. *Front Pharmacol.* 11: 586407. doi: 10.3389/fphar.2020.586407. PMID: 33776753; PMCID: PMC7988096.
- Banerji A et al. (2021, Jul 28). COVID-19 Vaccines Tolerated in Patients with Paclitaxel and Docetaxel Allergy *Authorea*. doi: 10.22541/au.162748552.24180526/v1.
- Barbaud A et al. (2022). Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper *Allergy*. 00: 1–22. doi: 10.1111/all.15241.
- Bianchi L et al. (2022). Comment on “Caution against injudicious vaccine allergy skin test and adverse reactions after intradermal COVID-19 vaccine testing”. *Contact Dermatitis.* 86(3): 237. doi: 10.1111/cod.14014.
- Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, Wickner P. (2021, Apr 20). Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA.* 325(15): 1562–1565. doi: 10.1001/jama.2021.3976. PMID: 33683290; PMCID: PMC7941251.
- Bousquet PJ et al. (2009). Position Paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA–DAHD database and the GA2 LEN platform. *The Galenda project Allergy.* 64: 194–203.
- Bruusgaard–Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. (2022, Jan). Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol.* 149(1): 168–175.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.020. Epub 2021 May 28. PMID: 34052265.
- Chevillat NF (ed), Lehmkuhl H. (2009). *Cytopathology of Viral Diseases.* Chapter 13. <https://doi.org/10.1002/9780813810379.ch13>.

14. Das S, Chaudhury A. (2011). Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 12: 62–76. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9563-0>.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 69(4): 420-437.
16. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R et al. (2019). Drug-induced anaphylaxis documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7(1): 103-111.
17. Edwards IR, Aronson JK. (2000). Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet*. 356: 1255–1259.
18. Fiszenson-Albala F, Auzeire V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. (2003, Nov). A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 149(5): 1018–1022. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x. PMID: 14632808.
19. Folster-Holst R, Kreth HW. (2009). Viralexanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *JDDG*. 7: 414–418. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06869.x.
20. Ford M, Sahbudin I, Filer A, Steven N, Fisher BA. (2018). High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 57(12): 2244-2246.
21. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H et al. (2018). Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 6(1): 3-12.
22. Griffin DE. (2022). Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections? *PLoS Biol*. 20(6): e3001687. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001687>.
23. Hyun S-J et al. (2017). Comprehensive analysis of cytomegalovirus pp65 antigen-specific CD8+ T cell responses according to human leukocyte antigen class I allotypes and intraindividual dominance. *Frontiers in immunology*. 8: 1591.
24. Ichiche M et al. (2003). Severe thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *European Journal of Internal Medicine*. 14 (1): 56–59.
25. Jaoui A, Delalande D, Siouti S et al. (2019). Safety and cost effectiveness of supervised ambulatory drug provocation tests in children with mild non-immediate reactions to beta-lactams. *Allergy*. [Epub ahead of print]
26. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY et al. (2013, Nov). RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 169(5): 1071–1080. doi: 10.1111/bjd.12501. PMID: 23855313.
27. Kawamura Y et al. (2011). Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *Journal of clinical virology*. 51(1): 12–19.
28. Kim MH, Lee SY, Lee SE et al. (2014). Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One*. 9(6): e100154. doi: 10.1371/journal.pone.0100154.
29. Kowalski ML. (2013). Position Paper Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 68: 1219–1232.
30. Kuyucu S, Caubet JC. (2018). Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical, and diagnostic aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(6): 1879-1891.e1.
31. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. (2016, Jul 28). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 8(8): 210. doi: 10.3390/v8080210. PMID: 27483301; PMCID: PMC4997572.
32. Mardivirin L et al. (2010). Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *European Journal of Dermatology*. 20(1): 68–73.
33. Mattingly TJ 2, Fulton A, Lumish RA et al. (2018). The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(5): 1649–1654 e4
34. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. (2015, Mar 12). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 519(7542): 237–241. doi: 10.1038/nature14022.
35. Mims CA. (1966, Dec). Pathogenesis of rashes in virus diseases. *Bacteriol Rev*. 30(4): 739–760. doi: 10.1128/br.30.4.739-760.1966. PMID: 5342519; PMCID: PMC441013.
36. Mims CA. (1964, Mar). Aspects of the pathogenesis of virus diseases. *Bacteriol Rev*. 28(1): 30–71. doi: 10.1128/br.28.1.30-71.1964. PMID: 14127970; PMCID: PMC441209.
37. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ. (2017). Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand*. 61(3): 281-289.
38. Mota I, Gaspar A, Benito-Garcia F, Correia M, Chambel M, Morais-Almeida M. (2018). Drug-induced anaphylaxis: seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 50(5): 211-216.
39. Muraro A et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 69; 8: 1008–1025.
40. Murphy KR et al. (2021). Insights from American College of Allergy, Asthma, and Immunology COVID-19 Vaccine Task Force: Allergic Reactions to mRNA SARS-CoV-2 Vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 126: 319e320. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.017.
41. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, Investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of A, Clinical Immunology A. (2018). *Alergologica 2015: a national survey on allergic diseases in the adult Spanish population*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28(3): 151-164.
42. Onorati M et al. (2016). Zika virus disrupts phospho-TBK1 localization and mitosis in human neuroepithelial stem cells and radial glia. *Cell reports*. 16(10): 2576–2592.
43. Ostrov DA. (2012, Jun 19). Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *PNAS*. 109; 25: 9959–9964. doi: 10.1073/pnas.1207934109.
44. Parham P. (2009). *The Immune System*. 3rd Edition. Garland Science.
45. Petrova G, Ferrante A, Gorski J. (2012). Cross-reactivity of T cells and its role in the immune system. *Crit Rev Immunol*. 32(4): 349–372. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.50. PMID: 23237510; PMCID: PMC3595599.
46. Piccorossi A. et al. (2020). Epidemiology and drug allergy results in children investigated in allergy unit of a tertiary-care paediatric hospital setting. *Italian Journal of Pediatrics*. 46: 5. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0753-4>.
47. Pichler WJ. (2002). Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2: 301–305.

48. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. (2015). Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Clin Immunol.* 168: 13–24.
49. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, Spanou Z, Zawodniak A, Gerber B. (2006). Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int.* 55: 17–25.
50. Pradeu T, Cooper EL. (2012, Sep 17). The danger theory: 20 years later. *Front Immunol.* 3: 287. doi: 10.3389/fimmu.2012.00287. PMID: 23060876; PMCID: PMC3443751.
51. Pritchett JC et al. (2012). The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *International Journal of Hepatology.* 2012: 723062. doi: 10.1155/2012/7230622012
52. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N et al. (2018). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 16: 268. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>.
53. Rawlins MD. (1981). *Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs.* BMJ. 282: 974–976.
54. Rich RR, Fleisher ThA, Shearer WT et al. (2019). *Clinical Immunology Principles and Practice.* 5th Edition. Elsevier: 1392.
55. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. (2019, May). T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 41(3): 359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028434; PMCID: PMC6505509.
56. Santos RB, Galvao VR. (2017). Monoclonal antibodies hypersensitivity: prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 37(4): 695–711.
57. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. (2021, Feb 12). Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020 – January 18, 2021. *JAMA.* 325(11):1101–1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967.
58. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. (2007, May). The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 156(5): 1083–1084. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17381452.
59. Shiohara T, Mizukawa Y. (2019, Jul). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 68(3): 301–308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31000444.
60. Smith AK, Circle SJ. (1972). Chemical Composition of the Seed. In: Smith A.K. and Circle S.J. (Eds.) *Soybeans: Chemistry and Technology.* V.1, Proteins, Avi Publishing, Westport: 61–92.
61. Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, Smith W, Yuson C et al. (2020, Feb). Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 8(2): 681–689.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.025. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604129.
62. Takahashi R et al. (2009, Jun 15). Defective Regulatory T Cells In Patients with Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated with the Pathological Phenotype and Outcome. *The Journal of Immunology.* 182(12): 8071–8079. doi: 10.4049/jimmunol.0804002.
63. Thong BY, Tan TC. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 71(5): 684–700.
64. Tohyama M et al. (2007). Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology.* 157(5): 934–940.
65. Tohyama M, Hashimoto K. (2011). New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *The Journal of dermatology.* 38(3): 222–228.
66. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. (2009, Jul 10). Redefining chronic viral infection. *Cell.* 138(1): 30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036. PMID: 19596234.
67. Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. (2018, Nov 28). Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. *Front Mol Biosci.* 5: 105. doi: 10.3389/fmolb.2018.00105. PMID: 30547036; PMCID: PMC6279932.
68. White SR, Bird SM, Merrall ELC, Hutchinson SJ. (2015). Drugs-Related Death Soon after Hospital-Discharge among Drug Treatment Clients in Scotland: Record Linkage, Validation, and Investigation of Risk-Factors. *PLoS ONE.* 10(11): e0141073. doi: 10.1371/journal.pone.0141073.
69. Wolz MM, Sciallis GF, Pittelkow MR. (2012, Oct). Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective. *Mayo Clin Proc.* 87(10): 1004–1014. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.010. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22819486; PMCID: PMC3538396.
70. Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L. (2019). Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health record within a large Health System. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(4): 1253–1260.

Відомості про авторів:

Шарікадзе Олена Вікторівна — д. мед. н., доц. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, ул. Дорогожицькая, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>.
Стаття надійшла до редакції 30.08.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.