

УДК 616.24-002.5-053.2-08:615.28-0
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.26.19.014

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

© Игорь Юрьевич Мотов¹, Марина Эдуардовна Лозовская¹,
Геннадий Айзикович Новик¹, Наталия Владимировна Бычкова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

Контактная информация:

Марина Эдуардовна Лозовская — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X> SPIN: 7650-6392

Для цитирования: Мотов И.Ю., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Бычкова Н.В. Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты у детей: возможности диагностики. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 168–181. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.19.014>

Поступила: 19.09.2024

Одобрена: 29.10.2024

Принята к печати: 16.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Химиотерапия туберкулеза у детей часто бывает затруднена из-за явлений плохой переносимости. **Цель исследования** — определить частоту и характер аллергических нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у детей, обосновать метод их лабораторной диагностики. **Материалы и методы.** Проведены когортное ретроспективное исследование (с 2018 по 2021 гг.), в которое включены 146 пациентов, и проспективное исследование (с 2022 по 2024 гг.) — 50 пациентов. Все дети (0–14 лет) получали интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии комбинацией 3–4 противотуберкулезных препаратов. **Результаты.** Ретроспективный анализ показал, что нежелательные побочные реакции отсутствовали у 56 (38,3%) детей, аллергические реакции наблюдались у 32 (21,9%), токсико-аллергические у 22 (15,1%), токсические у 36 (24,7%) детей. В проспективном исследовании 50 детям выполнен тест активации базофилов методом проточной цитометрии на те препараты, которые они получали (в целом 196 тестов). Большинство тестов активации базофилов выполнены на препараты первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид — 178 (90,8%), на препараты второго ряда — 18 (9,2%). Из 196 тестов положительный результат дали 38 (19,4%). Результаты тестов сопоставлены с клиническими проявлениями нежелательных побочных реакций в трех группах пациентов: I группа — 18 детей с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями на противотуберкулезные препараты, II группа — 14 пациентов с токсическими реакциями, III группа — 18 детей без нежелательных реакций. В I группе доля пациентов с положительным результатом теста активации базофилов (на 1 или 2 препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе — 71,1% и значительно выше, чем в III группе — 16,7% ($P < 0,05$; $\chi^2 = 54,9$). **Заключение.** Доказано значение теста активации базофилов в прогнозировании аллергических и токсико-аллергических реакций и определении препарата — виновника нежелательных побочных реакций при комбинированной химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, химиотерапия туберкулеза, аллергические нежелательные побочные реакции, тест активации базофилов

ALLERGIC REACTIONS TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN: DIAGNOSTIC POSSIBILITIES

© Igor Yu. Motov¹, Marina E. Lozovskaya¹, Gennady A. Novik¹, Nataliya V. Bychkova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine. 4/2 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

Contact information:

Marina E. Lozovskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiology.

E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X> SPIN: 7650-6392

For citation: Motov IYu, Lozovskaya ME, Novik GA, Bychkova NV. Allergic reactions to antituberculosis drugs in children: diagnostic possibilities. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4):168–181. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.19.014>

Received: 19.09.2024

Revised: 29.10.2024

Accepted: 16.12.2024

ABSTRACT. Introduction. Chemotherapy for tuberculosis in children is often difficult due to poor tolerability. **The goal of the study** is to determine the frequency and spectrum of allergic adverse reactions during chemotherapy for tuberculosis in children and to substantiate the method of their laboratory diagnostics. **Materials and methods.** We carried out a cohort retrospective study (from 2018 to 2021) which included 146 patients and a prospective study (from 2022 to 2024) of 50 patients. All 196 children (0–14 years) received the intensive phase anti-tuberculosis chemotherapy with a combination of 3–4 drugs. **Results.** A retrospective analysis showed that there were no adverse reactions in 56 (38.3%) children, allergic reactions were observed in 32 (21.9%), toxic-allergic reactions in 22 (15.1%), and toxic reactions in 36 (24.7%). In a prospective study in 50 children underwent a basophil activation test using flow cytometry for the drugs they were receiving (196 tests in total). Most basophil activation tests were performed for first-line drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide – 178 (90.8%), for second-line drugs 18 (9.2%). Of the 196 tests, 38 (19.4%) gave a positive result. The test results were compared with the clinical manifestations of adverse reactions in three groups of patients: group I – 18 children with allergic and toxic-allergic reactions to antituberculosis drugs, group II – 14 patients with toxic reactions, group III – 18 children without adverse reactions. In group I the proportion of patients with a positive result of the basophil activation test (for 1 or 2 drugs) was 94.4%, which is higher than in group II – 71.1% and significantly higher than in group III – 16.7% ($P < 0.05$; $\chi^2 = 54.9$). **Conclusion.** The importance of the basophil activation test in predicting allergic and toxic-allergic reactions and determining the drug responsible for side effects during combination chemotherapy has been proven.

KEYWORDS: children, tuberculosis chemotherapy, allergic adverse reactions, basophil activation test

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации показал, что после снижения заболеваемости детей 0–14 лет в 2013–2020 гг. в последующие годы отмечается стагнация показателя на уровне 6,7 на 100 тыс. [1], что требует повышенного внимания ко всем аспектам детского туберкулеза, в том числе к его лечению [2]. Нежелательные побочные реакции (НПР), возникающие при приеме противотуберкулезных препаратов (ПТП) детьми, могут существенно затруднить проведение курса химиотерапии туберкулеза, снизить его эффективность [3, 4]. По механизму возникновения НПР на противотуберкулезные препараты у детей, так же как и взрослых, разделяют на токсические, аллергические, токсико-аллергические [5, 6].

Токсические НПР имеют органоспецифичность и зависят от дозы, структуры и метаболизма, свойственных каждому противотуберкулезному препарату. Например, изониазид, циклосерин, протионамид оказывают токсическое действие на нервную систему; аминогликозиды ототоксичны и нефротоксичны, многие ПТП обладают гепатотоксическим действием и т.д.

Аллергические НПР представляют собой реакцию гиперчувствительности и могут возникнуть при введении любого противотуберкулезного препарата вне зависимости от его дозы. С практической точки зрения важно то, что при комбинированной химиотерапии определить препарат, вызвавший аллергическую реакцию, сложно, и зачастую приходится отменять все препараты.

Токсико-аллергические НПР возникают при развитии в организме аллергического состояния, которое сопровождается сосудистой реакцией, ферментативными и биохимическими сдвигами, усугубляющими токсическое действие препаратов на органы и ткани.

На аллергические побочные реакции при лечении туберкулеза у детей, по литературным данным, приходится 20–30% [7], тогда как преобладают токсические и токсико-аллергические. Однако в отдельных исследованиях подчеркивается высокая частота НПР аллергического генеза (50,5%) в качестве особенности именно детского возраста [8]. Аллергические реакции часто проявляются изолированной эозинофилией, а также кожными реакциями в виде высыпаний и зуда, нередко носят системный характер, могут сопровождаться поражением органов, лихорадкой [9], поэтому

часто трактуются как токсико-аллергические и токсические, выделить аллергический механизм развития НПР не представляется возможным на основе рутинных методов. Главным методом выявления лекарственной аллергии является фармакологический анамнез, однако применить его у впервые выявленных больных туберкулезом, как правило, затруднительно. Также с учетом многокомпонентности схем химиотерапии туберкулеза бывает довольно сложно выявить лекарственный препарат – виновник лекарственной аллергии [10]. Методы регистрации аллергических реакций на ПТП недостаточно разработаны, а исследования немногочисленны, они основаны на общих принципах диагностики лекарственной аллергии [11]. Тесты *in vivo* – аппликационный тест (patch-test) [12], провокационный тест [13] – могут вызвать обострение аллергических реакций вплоть до жизнеугрожающих состояний, чем и ограничено их применение. Преимущества тестов *in vitro* перед диагностическими тестами *in vivo* заключаются в их безопасности, а также в возможности одновременно тестировать несколько препаратов [14]. Для определения аллергических реакций на ПТП использовали реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), вначале методом окраски мазков азур-2-эозином [15, 16], а в более поздних исследованиях пролиферативную активность лимфоцитов стали определять по включению H^3 -тимидина в ДНК клеток [17, 18]. Метод не нашел дальнейшего применения во фтизиатрической практике. В одной из публикаций упоминается использование реакции агломерации лейкоцитов для выявления аллергии к рифампицину и канамицину [19]. С целью диагностики лекарственной аллергии к некоторым антибактериальным препаратам используется определение аллергенспецифических IgE-антител к соответствующим аллергенам. Однако наборы для определения специфических IgE имеются лишь для ограниченного количества лекарственных средств, включая амоксициллин, ампициллин, цефаклор, пенициллин [20]. Кроме того, при помощи аллергенспецифических IgE-антител определяют только IgE-опосредованную аллергию, тогда как она может быть обусловлена различными механизмами (IgE-опосредованным и не IgE-опосредованным) [21].

Перспективным и востребованным методом диагностики аллергии является тест активации базофилов (БАТ), который дает возможность выявлять реакцию на любое лекарственное средство. Большим преимуществом, особенно по сравнению с диагностическими тестами определения

аллергенспецифических IgE, является то, что БАТ оценивает как IgE-зависимые, так и IgE-независимые механизмы аллергии [22–25]. В основе теста активации базофилов лежит контакт аллергена с различными рецепторами на мембране базофила (в том числе с комплексом IgE-FcεRI) с активацией целого ряда ферментных реакций [26]. Активация базофилов приводит не только к высвобождению растворимых медиаторов, но и к экспрессии на мембране маркеров активации — CD63 и CD203c, которые учитывают с помощью метода проточной цитофлуориметрии [27, 28]. При диагностике у пациентов лекарственной аллергии на некоторые антибиотики чувствительность варьирует от 33 до 67%, а специфичность данного метода — от 79 до 100%, что указывает на его перспективность, по мнению ряда авторов [14, 29, 30].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту и характер аллергических НПР при химиотерапии туберкулеза у детей, обосновать метод их лабораторной диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является когортным ретроспективно-проспективным, срок выполнения — 2018–2024 гг. на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» (ДИБ № 3). Всего в работу было включено 196 детей, больных активными формами туберкулеза органов дыхания.

Критериями включения были: наличие активной формы туберкулеза органов дыхания; проведение полностью интенсивной фазы (ИФ) химиотерапии (ХТ) в условиях детского туберкулезного отделения; отсутствие паразитарных инвазий. Критерии исключения: неактивная форма туберкулеза или латентная туберкулезная инфекция; выбытие из стационара до окончания ИФ ХТ; паразитарные инвазии, выявленные до начала или в процессе ХТ. Возраст детей — от 0 до 14 лет включительно. Из них девочек — 106 (54,1%), мальчиков — 90 (45,9%). Среди пациентов детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) было 31 (15,8%), от 3 до 7 лет — 84 (42,8%), от 8 до 14 лет — 81 (41,4%) ребенок.

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап (ретроспективный) включал в себя анализ архивных историй болезни 146 детей за 2018–2021 гг. с целью определения количества всех НПР при приеме ПТП. Определи частоту и спектр реак-

ций, в развитии которых играл роль аллергический механизм: аллергических и токсико-аллергических. Второй этап (проспективный) заключался в наблюдении за детьми (50 пациентов) в процессе проведения данного исследования, фиксации у них НПР при их наличии и выполнении всем детям теста активации базофилов.

Перед назначением химиотерапии (ХТ) туберкулеза и в процессе динамического наблюдения пациенты проходили обследование согласно Клиническим рекомендациям актуальным на период исследования [31]. Оно включало: сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического, социального, аллергологического, фармакологического; физические методы исследования, стандартные клинические и биохимические исследования крови и мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), иммунодиагностику с использованием пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест). Бактериологические исследования, направленные на обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ), включали микроскопию мазка мокроты (или бронхосмыслов), молекулярно-генетические методы обнаружения возбудителя, посевы на плотные и жидкие питательные среды. По показаниям выполнялась фибробронхоскопия и тест на индукцию интерферона-гамма антигенами МБТ (TB-Feron тест). Проводились троекратные исследования кала на яйца гельминтов и наличие паразитов. Всем детям выполнялась электрокардиография (ЭКГ), исследование функции легких. В процессе ХТ для мониторинга возможных НПР на препараты 1 раз в месяц (по показаниям чаще) проводили клинический анализ крови, анализ мочи, расширенный биохимический анализ крови с определением аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), билирубина, мочево́й кислоты и других показателей функции печени и почек.

В качестве специального метода диагностики сенсibilизации к лекарственным препаратам применялся тест активации базофилов методом проточной цитометрии. Осуществляли постановку БАТ с лекарственными препаратами в течение не более 2 часов от момента забора крови в вакутейнеры с гепарином лития. Для проведения теста методом проточной цитометрии использовался набор реактивов Allergenicity kit (Beckman-Coulter). В соответствии с инструкцией к тест-системе популяцию базофилов выявляли в многоцветном протоколе с многоэтапным гейтированием с использованием моноклональных антител к CD3, CD294, CD203c.

Активацию клеток оценивали *in vitro* на основании возрастания экспрессии CD203c после стимуляции препаратами. Техника проведения теста активации базофилов (БАТ) была следующей [32]. Поскольку исследованные противотуберкулезные препараты находятся в таблетированной форме (за исключением амикацина), использовали контактный водный раствор на основе препарата и дистиллированной воды. Надосадочную жидкость от подготовленных лекарственных средств применяли в разведении 1:25 по отношению к образцу крови пациента. Наличие/отсутствие сенсibilизации к препаратам в БАТ определяли на основании индекса активации базофилов с пороговым значением 1,1. Индекс активации базофилов – отношение количества активированных базофилов в пробе с аллергеном к количеству этих клеток в пробе с буферным раствором.

Всем 50 детям, включенным в проспективное исследование, для диагностики сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам проводился БАТ на те препараты, которые они получали согласно режиму ХТ. Исследование выполнялось через 2 недели после начала приема препаратов. Из 50 детей 46 прошли тестирование на сенсibilизацию к 4 препаратам и 4 детей к 3 препаратам. Срок наблюдения составил 2 месяца. Назначение РХТ, мониторинг и оценка возможных нежелательных побочных реакций проводились согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2018, 2020, 2022).

Статистическая обработка. База данных составлена в программе Excel 2010 (Microsoft Office). Различия между относительными величинами определялись с помощью критерия Пирсона χ^2 в программе STATISTICA 6.1. При этом рассматривали общепринятый уровень достоверности 95% ($p < 0,05$). Определяли отношения шансов (ОШ) развития НПР и их 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ, заключение № 06/04 от 02.12.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При ретроспективном исследовании установлено, что у 146 детей, получавших стационарный этап лечения туберкулеза в 2018–2022 гг., отмечались следующие клинические формы заболевания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

(ТВГЛУ) – 103 (70,5%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 35 (24,0%), инфильтративный – 5 (3,4%), очаговый – 2 (1,3%), диссеминированный туберкулез – 1 (0,7%). Поскольку собственное бактериовыделение имело место только у 2 детей (чувствительность МБТ к ПТП была сохранена), режимы химиотерапии (РХТ) назначались, исходя из сведений об МБТ взрослого больного, с которым контактировал ребенок. Стандартные I/III режимы химиотерапии из четырех основных ПТП (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) получали 124 ребенка (84,9%). При наличии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ источника в очаге детям назначался IV РХТ, всего 22 (15,1%) ребенка. В составе IV РХТ (22 детям) назначалась комбинация 4–5 ПТП с учетом резистогаммы МБТ источника. Из 146 обследованных детей НПР при терапии отсутствовали у 56 детей (38,3 %), у остальных 90 детей были выявлены побочные НПР, спектр которых представлен на рисунке 1.

Таким образом, можно было выделить три типа НПР на противотуберкулезные препараты, которые заключались в следующем.

Аллергические реакции наблюдались у 32 (21,9%) детей. Преобладала изолированная эозинофилия – 26 человек (81,2%), которая составляла 7–10% клеток в лейкоцитарной формуле (до 500 кл. в мкл крови) – у 15 человек, 10–19% (500–1500 кл. в мкл) – у 8 человек, 20% и более (более 1500 кл. в мкл) – у 3 человек. Помимо изолированной эозинофилии встречались ее сочетания с другими проявлениями аллергии (высыпания на коже, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит) – у 4 (12,5%) детей. Кожные аллергические реакции

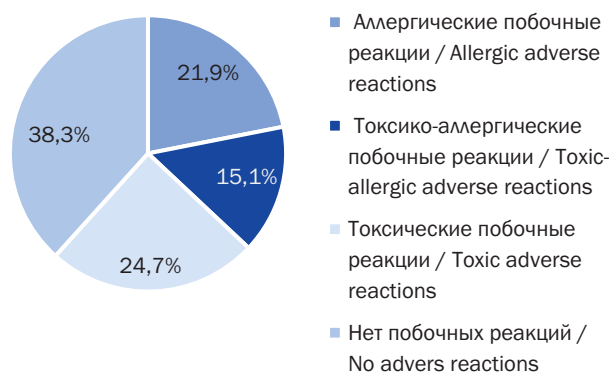


Рис. 1. Структура нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у 146 детей

Fig. 1. Structure of adverse reactions during tuberculosis chemotherapy in 146 children

(крапивница, зуд), не сопровождающиеся эозинофилией, встречались только в единичных случаях — у 6,3% (2 человека).

Токсико-аллергические реакции возникли у 22 (15,1%) пациентов. У них аллергические проявления в виде эозинофилии сочетались с нарушением функции различных органов. Среди этих детей дополнительно отмечалось повышение в сыворотке крови уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) — у 13 (59,1%), повышение мочевины — у 4 (18,3%) детей, сочетание гиперферментемии и гиперурикемии у 5 (22,7%) пациентов. Повышение печеночных ферментов до 1,5 норм отмечалось у 6 (27,2%), от 1,5 до 3 норм — у 4 (13,6%), свыше 3 норм — у 3 (9%) детей. Помимо указанных лабораторных сдвигов у некоторых из этих детей отмечалась клиническая симптоматика в виде кожных проявлений (крапивница, дерматит, кожный зуд) — 4 ребенка (18,2%), боли в суставах — 1 (4,5%), диспепсические явления (рвота, тошнота, боли в животе) — 5 (22,7%), проявления со стороны центральной нервной системы — 4 (18,2%) (нарушение сна — 1, светобоязнь — 1, гипервозбудимость — 1, слуховые галлюцинации — 1).

Токсические реакции без проявлений аллергии были зарегистрированы у 36 детей (24,7%). Повышение печеночных ферментов было основным проявлением НПР токсического типа, оно встречалось у всех детей этой группы 36 (100%). У некоторых детей печеночная гиперферментемия сочеталась с гиперурикемией в биохимическом анализе крови — 17 (47,2%) случаев, диспепсическими явлениями — у 10 (27,7%) детей, нейротоксическими реакциями — у 4 (11,1%) пациентов, по одному случаю — гнездная алопеция, нарушение цветовосприятия, носовые кровотечения.

Все НПР были обратимы на фоне симптоматического лечения, однако временная отмена или замена препаратов требовалась при аллергических НПР в 8 (25,0%) случаях, при токсико-аллергических реакциях — у 10 (45,5%) пациентов ($P < 0,05$).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволил сделать заключение о значимости аллергического механизма в развитии нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у детей, поскольку чисто токсические НПР, без проявлений аллергии, по частоте (24,7%) уступали реакциям с клинико-лабораторными признаками повышенной сенсibilизации к препаратам, которые наблюдались у 37% детей. В том числе реакции аллергического характера зарегистрированы

у 21,9% детей, токсико-аллергического типа — у 15,1%. Разработка лабораторных тестов, позволяющих определить уровень сенсibilизации организма ребенка к противотуберкулезным препаратам востребована клинической практикой. На решение этой задачи направлена проспективная часть исследования.

В этой части работы у 50 детей, участвующих в исследовании и получавших интенсивную фазу химиотерапии в 2022–2023 гг., установлены следующие клинические формы туберкулеза: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) неосложненный — 17 (34,0%), ТВГЛУ осложненный — 13 (26,0%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) — 9 (18,0%), инфильтративный — 2 (4,0%), очаговый — 3 (6,0%), диссеминированный туберкулез — 4 (8,0%), туберкулезный плеврит — 2 (4,0%). В структуру осложненного ТВГЛУ (26,0%) входили: очаги отсевов в легочной ткани — 10 (20,0%), туберкулез бронхов — 2 (4,0%) и бронхолегочное поражение — 1 (2,0%). Подавляющее большинство детей — 45 (90,0%) — получали I/III РХТ, куда входили основные противотуберкулезные препараты 1-го ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пирразинамид). В единичных случаях назначался II РХТ (при устойчивости МБТ источника к изониазиду) — 2 ребенка, и IV РХТ (при множественной лекарственной устойчивости МБТ источника) — 3 ребенка, в эти режимы включали резервные противотуберкулезные препараты, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Анализ переносимости химиотерапии показал, что только у 18 (36,0%) детей отсутствовали НПР, аллергические НПР были у 7 (14,0%), токсико-аллергические у 11 (22,0%) и токсические у 14 (28,0%). На основании анамнеза, клинических и лабораторных данных на момент исследования другие причины аллергических реакций (помимо приема противотуберкулезных препаратов) были исключены. Таким образом, соотношение видов НПР при проспективном исследовании примерно совпадало с таковым в ретроспективном исследовании. В зависимости от наличия или отсутствия НПР 50 детей были разделены на три группы.

- I группа (18 (36,0%)) — дети с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями на прием препаратов;
- II группа (14 (28,0%)) — дети с токсическими реакциями без проявлений аллергии;
- III группа (18 (36,0%)) — дети без нежелательных побочных реакций на препараты.

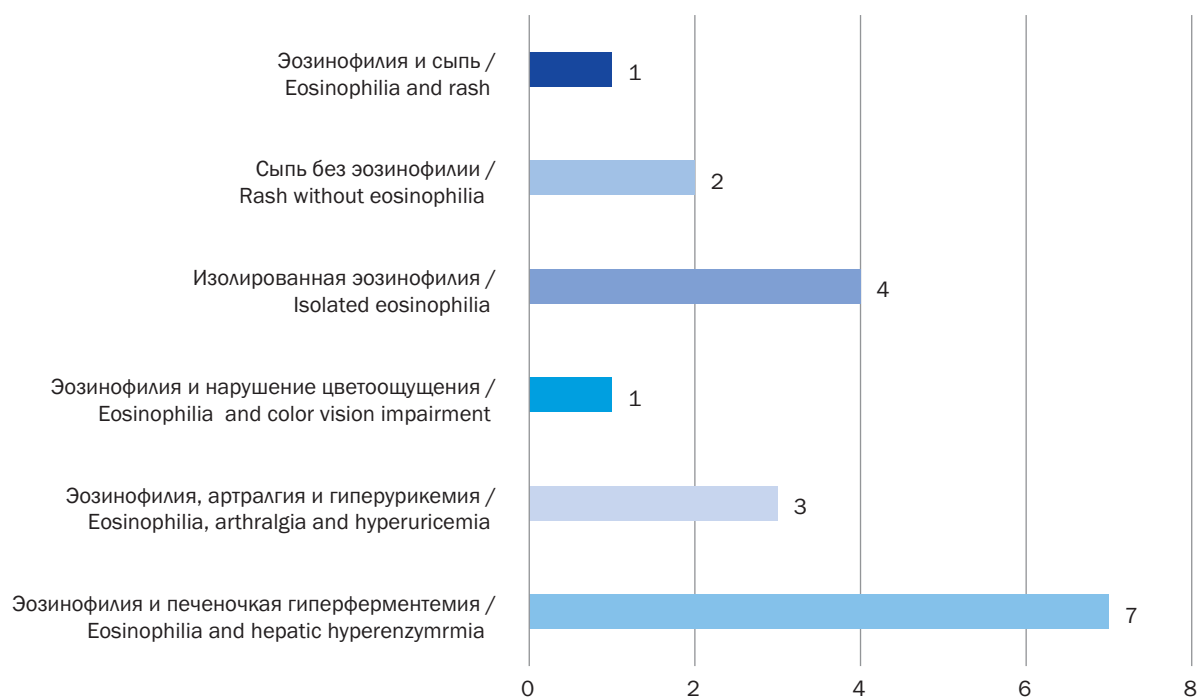


Рис. 2. Проявления аллергических и токсико-аллергических побочных реакций на противотуберкулезные препараты, I группа детей (n=18)

Fig. 2. Manifestations of allergic and toxic-allergic adverse reactions to antituberculosis drugs, I group of children (n=18)

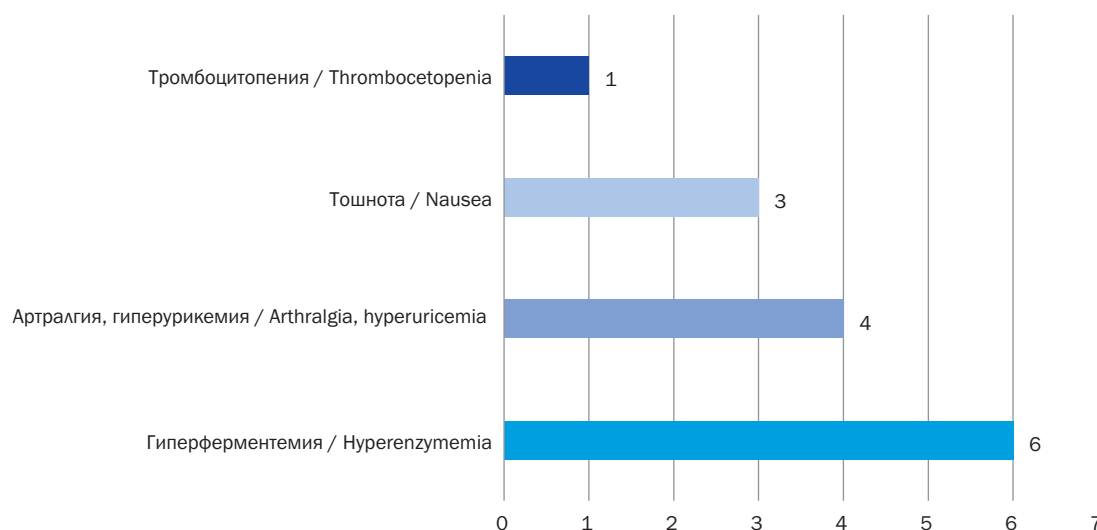


Рис. 3. Проявления токсических побочных реакций на противотуберкулезные препараты, II группа детей (n=14)

Fig. 3. Manifestations of toxic adverse reactions to antituberculosis drugs, II group of children (n=14)

Клинико-лабораторные проявления НПР у детей I и II группы представлены на рисунках 2 и 3.

Количество проведенных исследований методом БАТ и их результаты представлены в таблице 1. Всего выполнено 196 тестирований, в основном на препараты 1-го ряда – 178 (90,8%), в единичных случаях на препараты 2-го ряда – 18 (9,2%) (для детей, получающих II и IV РХТ). Среди

них получено положительных результатов БАТ (наличие сенсибилизации к препаратам) – 38 тестов из 196 (19,4%). Наиболее часто отмечались положительные результаты в БАТ на рифампицин – 23,9% и этамбутол – 23,4%, наиболее редко – на изониазид (9,3%) (табл. 1).

Из 50 протестированных детей отрицательные результаты БАТ на все принимаемые препараты

Таблица 1. Результаты тестирования сенсibilизации к противотуберкулезным препаратам методом теста активации базофилов

Table 1. Results of testing sensitization to antituberculosis drugs using the basophil activation test

Препарат / Drugs	Количество тестирований / Number of tests	Число положительных результатов / Number of positive results	Доля положительных результатов, % / Percentage of positive results, %
Изониазид / Isoniazid	43	4	9,3
Рифампицин / Rifampicin	46	11	23,9
Пиразинамид / Pyrazinamide	48	10	20,8
Этамбутол / Ethambutol	41	10	23,4
Амикацин / Amikacin	7	2	28,6
Левифлоксацин / Levofloxacin	4	1	25,0
Циклосерин / Cycloserine	2	0	0
Парааминосалициловая кислота / Para-aminosalicylic acid	2	0	0
Линезолид / Linezolid	2	0	0
Протионамид / Prothionamide	1	0	0
Всего / Total	196	38	19,4

были у 20 пациентов (40,0%). Детей, у которых зарегистрирован положительный результат БАТ, было 30 (60,0%), в том числе положительный БАТ к одному препарату – у 22 (44,0%) пациентов, и положительный к двум препаратам – у 8 (16,0%).

При анализе результатов в трех группах детей (рис. 4) оказалось, что отрицательные результаты теста БАТ достоверно чаще встречались в III группе детей (без НПР) – у 15 (83,3%, $P < 0,05$), чем в I группе – у 1 (5,6%) и II группе – у 4 (28,6%) пациентов. Соответственно, в III группе значительно реже были положительные результаты теста БАТ как к одному, так и к двум ПТП ($P < 0,05$). В I группе детей, у которых наблюдались аллергические и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, доля детей с положительным результатом БАТ (на один или два препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе с чисто токсическими НПР – 71,1% ($P=0,07$; $\chi^2=3,3$) и значительно выше, чем в III группе без НПР – 16,7% ($P < 0,05$; $\chi^2=54,9$).

При сопоставлении числа положительных тестов на отдельные препараты было установлено (табл. 2), что у детей I группы наиболее часто встречались положительные тесты на этамбутол – 42,9% (положительны 6 из 14 тестов) и рифампицин 35,3% (положительны 6 из 17 тестов). Среди детей II группы наиболее часто положительным был БАТ на пиразинамид 46,2%. Следует отметить, что в группе детей с отсутствием НПР положительные результаты БАТ встречались с частотой 5,6% (положительны 4 теста из 70), что достоверно более редко по сравнению как с I группой (31,4%, $P < 0,05$), так и со II группой (21,4%, $P < 0,05$).

С целью изучения прогностического значения БАТ для развития НПР с аллергическим механизмом (аллергических и токсико-аллергических) было рассчитано отношение шансов (ОШ) развития этих реакций в I (18 человек) группе детей (наличие таких реакций) и III (18 человек) группе (НПР отсутствуют). Расчет отношения шансов (табл. 3) появления аллергических и токсико-аллергических

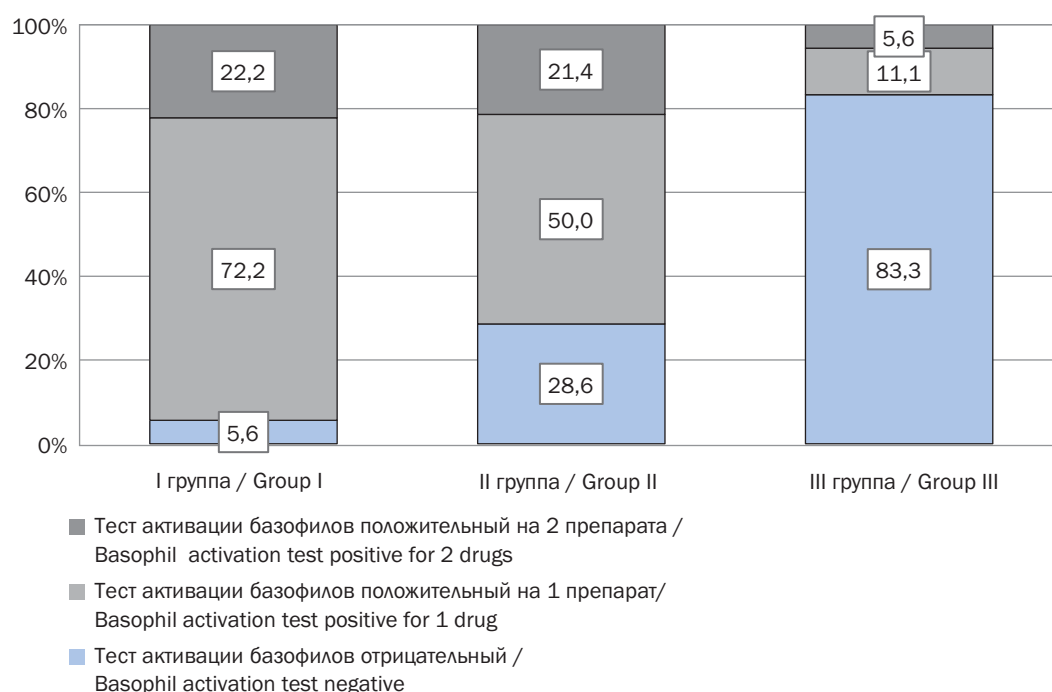


Рис. 4. Доля детей с положительными и отрицательными результатами теста активации базофилов в трех группах пациентов

Fig. 4. Proportion of children with positive and negative basophil activation test results in three patient groups

Таблица 2. Доля положительных результатов теста активации базофилов в группах детей

Table 2. The proportion of positive results of the basophil activation test in groups of children

Препарат / Drugs	I группа / I group	II группа / II group	III группа / III group
Изониазид / Isoniazid	3/14 (21,4%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)
Рифампицин / Rifampicin	6/17 (35,3%)	4/13 (30,8%)	1/16 (6,3%)
Пиразинамид / Pyrazinamide	4/17 (23,5%)	6/13 (46,2%)	0/18 (0%)
Этамбутол / Ethambutol	6/14 (42,9%)	1/13 (7,7%)	3/14 (21,4%)
Амикацин / Amikacin	2/3	0/2	0/2
Левифлоксацин / Levofloxacin	1/2	0/1	0/1
Циклосерин / Cycloserine	0/1	–	0/1
Парааминосалициловая Кислота / Para-aminosalicylic acid	0/1	–	0/1
Линезолид / Linezolid	0/1	–	0/1
Протионамид / Prothionamide	–	0/1	–
Всего /Total	22/70 (31,4%)	12/56 (21,4%) $P_{II-III} = 0,17;$ $\chi^2 = 1,89$	4/70 5,6% $P_{I-III} = 0,00008;$ $\chi^2 = 15,5$

Таблица 3. Отношение шансов развития аллергических и токсико-аллергических реакций в зависимости от результатов теста активации базофилов

Table 3. The odds ratio of developing allergic and toxic-allergic reactions depending on the results of the basophil activation test

Группа пациентов / Patient group	Результаты теста активации базофилов (число детей) / Basophil activation test results (number of children)		Всего / Total	Отношение шансов (95% доверительный интервал) / Odds ratio (95% confidence interval)
	положительный / positive	отрицательный negative		
I группа (аллергические и токсико-аллергические реакции) / I group (allergic and toxic-allergic reactions)	17	1	18	85,0 (7,9–906,8)
III группа (нежелательные побочные реакции отсутствуют) / III group (advers reactions are absent)	3	15	18	

реакций показал, что при положительном тесте БАТ у ребенка шанс возникновения клинко-лабораторных проявлений аллергии достоверно выше в 85 раз (доверительный интервал 7,9–906,8). С учетом того, что нижняя граница 95% доверительного интервала больше 1, данный результат является достоверным.

Расчет чувствительности и специфичности теста при прогнозировании аллергических проявлений показал следующее. В I группе детей (18 человек) с клиническими проявлениями аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты тест активации базофилов положителен у 17/18 детей, или 94,4% чувствительность теста. В III группе детей (18 человек) без клинических проявлений аллергических реакций на противотуберкулезные препараты тест активации базофилов отрицательный у 15/18 детей, или 83,3% специфичность. Однако специфичность может повышаться по мере увеличения времени наблюдения, поскольку сенсibilизация не всегда проявляет себя манифестными аллергическими реакциями.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка С., 13 лет. Находилась на стационарном лечении в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская инфекционная больница № 3» в 2023 г. с диагнозом «Правосторонний экссудативный плеврит туберкулезной этиологии, МБТ (–)». Аллергологический анамнез спокойный. Получала лечение по III режиму химиотерапии стандартным набором

противотуберкулезных препаратов первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). При начале химиотерапии туберкулеза клинко-лабораторных проявлений аллергии, а также нарушений функции печени не было. Через 1 месяц после начала противотуберкулезной химиотерапии при проведении планового контрольного обследования отмечалось появление эозинофилии до 10% (650 кл. в 1 мкл) в клиническом анализе крови (исходный показатель 3% (195 кл. в 1 мкл)). Одновременно в биохимическом анализе крови отмечалось повышение АЛТ до 227 ед/л (более чем в 4 раза выше нормы) и АСТ до 292 ед/л (более чем в 5 раз выше нормы), что является показанием к отмене противотуберкулезного лечения. Ребенку были отменены противотуберкулезные препараты, назначена дезинтоксикационная терапия, антигистаминная терапия, сорбенты. Проведен тест активации базофилов, который оказался положительным на два противотуберкулезных препарата. Индекс активации базофилов на изониазид 1,4 (N 0-1,1), индекс активации базофилов на этамбутол 3,6 (N 0-1,1). На остальные препараты индекс активации базофилов в норме. По результатам исследования были установлены препараты-виновники в развитии токсико-аллергической реакции, возобновлена химиотерапия с заменой этамбутола на амикацин. Изониазид в схеме лечения, учитывая его высокую значимость, решено было сохранить под прикрытием курсов десенсибилизирующей терапии. Курс противотуберкулезной терапии окончен эффективно клиническим выздоровлением ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка Ч., 4 года. Находилась на стационарном лечении в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская инфекционная больница № 3» в 2023 г. с диагнозом «Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева в фазе неполной кальцинации, МБТ (-)». В анамнезе эпизоды аллергических реакций на орехи, что проявлялось в виде сыпи на коже и зуда. На момент поступления в стационар аллергических проявлений не было. Прошла стандартное обследование специалистов, включая офтальмолога, нарушений со стороны органов зрения не выявлено. Получала лечение по III режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). Через 1 месяц от начала лечения в клиническом анализе крови выявлено 9% (450 кл. в 1 мкл) эозинофилов, другие показатели без отклонений. В биохимическом анализе крови АЛТ до 69 ед/л (незначительное повышение) и АСТ до 51 ед/л (верхняя граница нормы). Ребенку выполнен БАТ на все принимаемые противотуберкулезные препараты. Получен положительный результат на два препарата: индекс активации базофилов на рифампицин 1,4 (N 0-1,1), индекс активации базофилов на этамбутол 2,0 (N 0-1,1). Одновременно офтальмологом выявлена типичная токсическая реакция на препарат этамбутол в виде нарушения цветоощущения. Учитывая высокую сенсibilизацию к этамбутолу в сочетании с характерным для него токсическим действием на орган зрения, данная нежелательная побочная реакция расценена как токсико-аллергическая на этамбутол. Препарат отменен на весь период лечения. С учетом положительный БАТ на рифампицин, хотя его применение продолжено, усилена гепатопротекторная терапия и курсы антигистаминных препаратов, и дальнейшее лечение завершено успешно без НПР.

Таким образом, высокотехнологичный тест активации базофилов является малоинвазивным, безопасным для пациента, информативным методом в определении нежелательных побочных реакций за счет выявления скрытой сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам. Он позволяет эффективно прогнозировать нежелательные побочные реакции и выявлять препарат-виновник. Применение малоинвазивных и безопасных диагностических методов особенно актуально в детской практике. Лабораторная диагностика с помощью этого теста доступна к назна-

чению врачами любой специальности, не требует проведения большого количества дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

Комплексная диагностика аллергических состояний, в том числе с применением патогенетически обусловленных лабораторных методов, будет способствовать адекватному лечению и, вследствие этого, улучшению здоровья населения.

ВЫВОДЫ

1. Когортное ретроспективное исследование, включавшее 146 детей, проходивших интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза в 2018–2021 гг., установило, что нежелательные побочные реакции с аллергическим компонентом наблюдались у 37,0% детей, в том числе аллергического характера – у 21,9%, токсико-аллергического – у 15,1% пациентов.

2. Тест активации базофилов позволяет определять сенсibilизацию к основным противотуберкулезным препаратам. При аллергических и токсико-аллергических реакциях наиболее часто отмечалась сенсibilизация к рифампицину (35,3%) и этамбутолу (42,9%). При токсических реакциях чаще отмечалась сенсibilизация к пиразинамиду (46,2%).

3. Расчет отношения шансов появления аллергических и токсико-аллергических реакций показал, что при положительном тесте активации базофилов шанс их возникновения повышается в 85 раз.

4. Тест активации базофилов обладает высокой чувствительностью (94,4%) и специфичностью (не менее 83,3%), является ценным и перспективным методом определения сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам, позволяющим предупреждать развитие нежелательных побочных реакций, вызванных аллергией. Особенно он показан в сложных случаях плохой переносимости химиотерапии, когда затруднено определение препарата-виновника в возникновении нежелательных побочных реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study,

acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Андреева Т.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2022 году. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024;1:360–378.
- Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр. 2018;9(5):5–12. DOI: 10.17816/PED955-12.
- Климов Г.В., Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018;4:42–47.
- Лозовская М.Э., Мотов И.Ю., Новик Г.А. Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2023;101(5):69–76. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76
- Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(6):22–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29.
- Лозовская М.Э., Мотов И.Ю., Новик Г.А., Яровая Ю.А. Аллергические нежелательные явления у детей на фоне химиотерапии туберкулеза. Медицинский альянс. 2023;11(4):43–54.
- Зубова Е.Д., Тахтоходжаева Г.Р., Сенчихина О.Ю., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Власова Е.Е. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2021;1:45–53.
- Мартьянова Е.П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1987.
- Иванова Д.А., Борисов С.Е. Аллергические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Вестник ЦНИИТ. 2019;1(6):59–67.
- Пантелеев А.М. Лечение туберкулеза у детей и взрослых: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
- Балаболкин И.И., Елисеева Т.И., Булгакова В.А. Лекарственная аллергия у детей: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
- Khan S., Andries A., Pherwani A., Sarachuk P., Isaakidis P. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report. BMC Research Notes. 2014;7:537. DOI: 10.1186/1756-0500-7-537.
- Rerkpattanapipat T., Chiriac A. M., Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2011;11(4):299–304.
- Rodriguez-Perez R., de las Vecilas L., Cabanas R., Bellon T. Tools for etiologic diagnosis of drug-induced allergic conditions. Int J Mol Sci. 2023;24(16):12577.
- Дубровская Н.А. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении туберкулеза легких. Авт. ... дис. канд. мед. наук. Москва; 1984.
- Авербах М.М., Гергер В.Я. Иммунологические аспекты непереносимости противотуберкулезных препаратов. Вестник ЦНИИТ. 2019;3:65–73.
- Pichler W.J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allrgy. 2004;59:809–820.
- Suzuki Y., Miwa S., Shirai M., Ohba H., Murakami M., Fujita K., Suda T., Nakamura H., Hayakawa H., Chida K. Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs. Chest. 2008;134:1027–1032.
- Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Случай гриппоподобного синдрома у больного легочным туберкулезом на фоне приема рифампицина (случай из практики). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021;6:39–43.

20. 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. DOI: 10.1007/s40629-015-0052-6.
21. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., Caraballo L., Villa E., Ebisawa M. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13(2):100080. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
22. Eguilus-Gracia I., Tay T.R., Hew M., Escribese M.M., Barber ., O'Hehir R.E. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2018;73(12):2290–2305. DOI: 10.1111/all.13628.
23. Song W.J., Chang Y.S. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Asia Pacific Allergy.* 2013;3(4):266–280.
24. Бычкова Н.В. Активация базофилов: теоретические аспекты и применение в диагностике аллергических заболеваний. *Медицинская иммунология.* 2021;23(3):469–482.
25. Чибисова О.Н., Луговская Г.И., Хабарова О.В. Тест активации базофилов в диагностике аллергических реакций на местные анестетики. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):124–128.
26. Boumiza R., Debard A.L., Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy.* 2005;3(1):1–8.
27. Kim Z., Choi B.S., Kim J.K., Won D.I. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med.* 2016;36(1):28–35.
28. Flora M., Perna F., Abbadessa S., Garziano F., Maffucci R., Maniscalco M., Mollica M., Pelaia C., Tremante E., Maffei M., Calabrese C. Basophil activation test for *Staphylococcus aureus* enterotoxins in severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(4):536–545. DOI: 10.1111/cea.13772.
29. Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):555–566.
30. Aranda A., Mayorga C., Ariza A., Doña I., Rosado A., Blanca-Lopez N., Andreu I., Torres M.J. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy.* 2011;66(2):247–254.
31. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» (2018, 2020, 2022), утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.
32. Бычкова Н.В., Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Васякина Л.И., Калашникова А.А., Чиненова Л.В. Диагностика гиперчувствительности методом проточной цитометрии: учебно-методическое пособие. ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России. СПб.: ИПЦ «Измайловский»: 2022.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Andreeva T.V. Epidemic situation of tuberculosis in children in 2022. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki.* 2024;1:360–378. (In Russian).
2. Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.N., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in St. Petersburg. *Pediatrician.* 2018;9(5):5–12. DOI: 10.17816/PED955-12. (In Russian).
3. Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Undesirable side effects in the treatment of children with tuberculosis. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya.* 2018;4:42–47. (In Russian).
4. Lozovskaya M.E., Motov I.Yu., Novik G.A. Children's tolerance of tuberculosis chemotherapy. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2023;101(5):69–76. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76. (In Russian).
5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Spectrum and risk factors of undesirable side effects in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017;95(6):22–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29. (In Russian).
6. Lozovskaya M.E., Motov I.Yu., Novik G.A., Yarovaya Yu.A. Allergic adverse events in children during tuberculosis chemotherapy. *Medical alliance.* 2023;11(4):43–54. (In Russian).
7. Zubova E.D., Takhtokhodzhaeva G.R., Senchikhina O.Yu., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Vlasova E.E. Undesirable side effects in children and adolescents when using second- and third-line drugs in tuberculosis chemotherapy regimens. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya.* 2021;1:45–53. (In Russian).
8. Martyanova E.P. Tolerability of antibacterial drugs during long-term therapy of tuberculosis in children and adolescents. PhD thesis. Moscow; 1987. (In Russian).
9. Ivanova D.A., Borisov S.E. Allergic reactions in the treatment of newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis. *Vestnik TSNiIT.* 2019;1(6):59–67. (In Russian).
10. Pantelev A.M. Treatment of tuberculosis in children and adults: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian).
11. Balabolkin I.I., Eliseeva T.I., Bulgakova V.A. Drug allergy in children: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russian).

12. Khan S., Andries A., Pherwani A., Sarachuk P., Isaakidis P. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report. *BMC Research Notes*. 2014;7:537. DOI: 10.1186/1756-0500-7-537.
13. Rerkpattanapit T., Chiriac A. M., Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011;11(4):299–304.
14. Rodriguez-Perez R., de las Vecilas L., Cabanas R., Bellon T. Tools for etiologic diagnosis of drug-induced allergic conditions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12577.
15. Dubrovskaya N.A. Clinical and immunological manifestations of the side effects of rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis. PhD thesis. Moscow; 1984. (In Russian).
16. Averbakh M.M., Gergert V.Ya. Immunological aspects of intolerance to anti-tuberculosis drugs. *Vestnik TSNIT*. 2019;3:65–73. (In Russian).
17. Pichler W.J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59:809–820.
18. Suzuki Y., Miwa S., Shirai M., Ohba H., Murakami M., Fujita K., Suda T., Nakamura H., Hayakawa H., Chida K. Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Chest*. 2008;134:1027–1032.
19. Naumov A.G., Shprykov A.S., Kryukov E.R. A case of influenza-like syndrome in a patient with pulmonary tuberculosis while taking rifampicin (case report). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. Electronic publication. 2021;6:39–43. (In Russian).
20. 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. DOI: 10.1007/s40629-015-0052-6.
21. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., Caraballo L., Villa E., Ebisawa M. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(2):100080. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
22. Equilus-Gracia I., Tay T.R., Hew M., Escribese M.M., Barber D., O'Hehir R.E. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290–2305. DOI: 10.1111/all.13628.
23. Song W.J., Chang Y.S. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Asia Pacific Allergy*. 2013;3(4):266–280.
24. Bychkova N.V. Activation of basophils: theoretical aspects and application in diagnostics of allergic diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2021;23(3):469–482. (In Russian).
25. Chibisova O.N., Lugovskaya G.I., Khabarova O.V. Basophil activation test in diagnostics of allergic reactions to local anesthetics. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2022;13(1):124–128. (In Russian).
26. Boumiza R., Debard A.L., Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy*. 2005;3(1):1–8.
27. Kim Z., Choi B.S., Kim J.K., Won D.I. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med*. 2016;36(1):28–35.
28. Flora M., Perna F., Abbadessa S., Garziano F., Maffucci R., Maniscalco M., Mollica M., Pelaia C., Tremante E., Maffei M., Calabrese C. Basophil activation test for *Staphylococcus aureus* enterotoxins in severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(4):536–545. DOI: 10.1111/cea.13772.
29. Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):555–566.
30. Aranda A., Mayorga C., Ariza A., Doña I., Rosado A., Blanca-Lopez N., Andreu I., Torres M.J. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*. 2011;66(2):247–254.
31. Klinicheskiye rekomendatsii “Tuberkulez u detey” (2018, 2020, 2022), utverzhdenyye Ministerstvom zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. (In Russian).
32. Bychkova N.V., Kalinina N.M., Davydova N.I., Vasyakina L.I., Kalashnikova A.A., Chinenova L.V. Diagnostics of hypersensitivity by flow cytometry: a teaching aid. VTsERM named after A.M. Nikiforov of the Ministry of Emergency Situations of Russia. Saint Petersburg: IPTS “Izmaylovskiy”; 2022. (In Russian).