

© Лавренко А.В., Кайдашев И.П.
УДК:616-056.3:615.33]-036.22(477)

DOI <https://doi.org/10.31718/med.2018.22.3-4.02>

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ*

Лавренко А.В., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Данная работа является фрагментом НИР Украинской медицинской стоматологической академии «Изучение распространенности гиперчувствительности к β-лактамам среди населения Украины», номер госрегистрации 0116U004377.

Алергічні реакції до β-лактамних антибіотиків є найбільш частою причиною побічних медикаментозних реакцій, опосередкованих специфічними імунологічними механізмами. Метою даної роботи було визначення поширеності гіперчутливості до β-лактамних антибіотиків серед населення шляхом дослідження анамнестичних даних і проведення алергологічного обстеження для підвищення безпеки антибіотикотерапії і поліпшення фармакоекономічного профілю лікування.

Ключові слова: β-лактами, гіперчутливість, шкірні проби, медикаментозна алергія.

Медикаментозная аллергия – это патологическая реакция на лекарственные препараты, в основе которой лежат иммунологические механизмы [1, 2].

В настоящее время спектр применяемых β-лактамных антибиотиков изменился и бензилпенициллин больше не является самым распространенным представителем этой группы, его место заняли другие препараты. В Испании, Франции и США чаще назначаемым антибиотиком является ампициллин, чаще стали назначать цефалоспорины и эти препараты составляют главную причину аллергии [3].

Большинство пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом на пенициллин или бета-лактамы антибиотики (БЛА), в 90% имеют ложный диагноз по поводу аллергологической реакции на пенициллин в связи с тем, что смешение симптомов, связанных с болезнью пациента, завуалировано под аллергию [4].

Распространенность сообщаемой аллергии на пенициллин оценивается от 9 до 12%, а распространенность у госпитализированных пациентов может достигать до 15% [5-7]. Частота аллергических реакций на пенициллины варьирует от 0,7 до 10%, при этом частота анафилактических реакций составляет 0,015-0,004% [7].

В Украине на сегодняшний день отсутствует специальная система регистрации именно медикаментозной аллергии (МА), соответственно, отсутствует точная информация о количестве реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам (ЛС), а также типов реакций и их последствий. Кроме того, отсутствуют данные об эффективности их лечения как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе. Следует отметить, что в Украине также осуществляется и безрецептурный отпуск ЛС. При этом в последнее время привлекает внимание рост числа МА и в развитых странах мира.

Целью исследования явилось определение распространенности гиперчувствительности к β-лактамам антибиотикам среди населения путем исследования анамнестических данных и проведение

аллергологического обследования для повышения безопасности антибиотикотерапии и улучшения фармакоэкономического профиля лечения.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе целей и задач в клиническое исследование были включены 81 женщина и 119 мужчин, которым проводили прик-тесты и внутрикожные пробы для определения распространенности гиперчувствительности к β-лактамам антибиотикам. Обследование проводилось на базе городской клинической больницы № 1 в период с 2016 по 2017 гг.

Перед началом исследования получено письменное согласие от пациентов на участие в научном исследовании и проведения манипуляций. Получено решение комиссии по биоэтике 1ГКБ (выписка из протокола № 17 от 04.02.2016 г.)

Для проведения прик-тестов использовали растворы со следующими концентрациями: бензилпенициллин натриевая соль 0,5 мг/мл, цефтриаксон 5 мг/мл, амоксициллин клавулонат 20 мг/мл. Второй этап диагностики проводили с помощью диагностических препаратов бензилпенициллоил поли- L – лизин (ППЛ), смесь малых детерминант пенициллина (СМД), клавулановой кислоты («DIATER», Испания).

Методика проведения прик-теста: на кожу внутренней поверхности предплечья наносится капля раствора гистамина (положительный контроль), вниз от нее – капля воды для инъекций (отрицательный контроль), еще ниже – раствор исследуемого аллергена (бензилпенициллин натриевая соль, цефтриаксон, амоксициллин клавулонат). После этого через капли проводится укол кожи специальным ланцетом. Результат реакции оценивают с помощью стандартных критериев. Положительной реакцией считают образование волдыря более 3 мм в диаметре с окружающей эритемой через 20 минут после проведения пробы (Romano A. Et al., 2005). Тестирование лекарственных препаратов требует оценки результатов прик-тестов и через 24 часа после проведения пробы.

* Цитирование при аттестации кадров: Лавренко А.В., Кайдашев И.П. Изучение распространенности гиперчувствительности β-лактамам антибиотикам среди населения Украины. // Проблемы экологии і медицини. – 2018. – Т. 22, № 1-2. – С. 7–10.

Методика проведения внутрикожной пробы: чтобы выполнить эту пробу, в кожу внутренней поверхности предплечья вводят раствор антибиотика внутрикожно. Результаты пробы оценивают через 20 минут. Положительной считается реакция, если диаметр образовавшегося элемента превышает 2 диаметра инъекционной папулы либо превышает на 3 мм диаметр инъекционной папулы. При оценке реакции через 24 часа и позже реакция считается положительной в случае развития инфильтрированного эритематозного элемента [3].

Результаты реакции фиксировали с помощью контура на прозрачную липкую ленту.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования обследованы 200 пациентов, проходивших лечение в стационаре терапевтического профиля. Возраст пациентов составил $56,2 \pm 3,6$ лет. Длительность основного заболевания $8,49 \pm 5,68$. Диагнозы больных формулировали согласно МКБ-10.

Структура основной заболеваемости включает: заболевания дыхательной системы – 6%, заболевания сердечно-сосудистой системы – 75,5%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 10,5%, заболевания мочеполовой системы – 2%, заболевания опорно-двигательного аппарата – 3%, заболевания системы крови – 6% (рис. 1).



Рисунок 1. Структура основной заболеваемости пациентов обследованных на гиперчувствительность к β-лактамам.

Структура сопутствующих заболеваний включает: заболевания дыхательной системы – 3%, заболевания сердечно-сосудистой системы – 12,5%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 35,5%, заболевания мочеполовой системы – 16,0%, заболевания эн-

докринной системы – 10,5%, заболевания опорно-двигательного аппарата – 1,5%, заболевания системы крови – 2,5% (рис. 2).

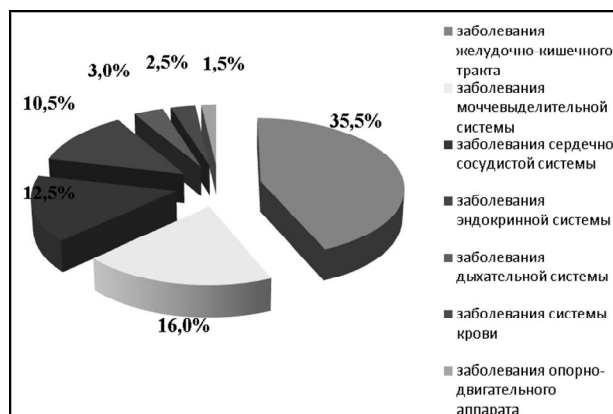


Рисунок 2. Структура сопутствующих заболеваний пациентов обследованных на гиперчувствительность к β-лактамам.

После проведения проб и сбора анамнеза был проведен анализ, выяснено, что из 200 больных положительный прик-тест был у 21 пациента. В таблице 1 представлены пациенты с детально собранным анамнезом и проведенными пробами. У 9 пациентов анамнез не отягощен, но при постановке прик-тестов было 2 пациента, у которых пробы на гистамин, воду, бензилпенициллин натриевую соль, цефтриаксон и амоксициллин клавулонат были положительными и поэтому внутрикожные пробы не проводились. У 7 пациентов на внутрикожные пробы отмечалась положительная проба: только на амоксициллин клавулонат – у 1 пациента, на бензилпенициллин натриевую соль и цефтриаксон – у 2 пациентов, только на бензилпенициллин натриевую соль – у 1 пациента, на бензилпенициллин натриевую соль, цефтриаксон и амоксициллин клавулонат – у 3 пациентов. У остальных 12 пациентов, из приведенной таблицы, был отягощенный аллергологический анамнез, при том, что практически все аллергики были разные. Анализируя данных пациентов отмечается 8 человек с отягощенным анамнезом, у которых были отрицательные прик-тесты и внутрикожные тесты. У 1 пациента отмечалась положительная проба на бензилпенициллин натриевую соль, цефтриаксон и амоксициллин клавулонат, у 2 пациентов – на цефтриаксон и у 1 пациента – на бензилпенициллин натриевую соль и цефтриаксон.

Результаты внутрикожных проб у пациентов обследованных на гиперчувствительность к β-лактамам

Таблица 1

Пациенты	Бензилпенициллин натриевая соль	Цефтриаксон	Амоксициллин клавулонат	Аллергологический анамнез
Пациент Н., 29 л.	–	–	+	–
Пациент Н., 65 л.	+	+	+	злаки, мед, пыль, пух, амброзия, глутаргин (аргинин глутамат), новокаин (прокаин гидрохлорид)
Пациент Л., 71 г.	+	+	–	–
Пациент П., 71 г.	+	+	–	–
Пациент С., 63 г.	–	–	–	ягоды шелковицы, витамин В12 (метилкобаламин), бисептол (сульфаметоксазол, триметоприм), тетрациклина гидрохлорид, диакардин ретард (дилтиазем гидрохлорид)
Пациент В., 61 г.	–	–	–	йод

Пациенты	Бензилпенициллин натриевая соль	Цефтриаксон	Амоксициллин клавулонат	Аллергологический анамнез
Пациент Х., 66 л.	–	–	–	амброзия
Пациент Т., 39 л.	–	–	–	витамины группы В12 (метилкобаламин), новокаин (прокаин гидрохлорид), трава шалфея
Пациент А., 44 г.	–	+	–	амброзия
Пациент С., 53 г.	+	+	–	бензилпенициллин натриевая соль, тетрациклина гидрохлорид
Пациент К., 34 г.	–	–	–	азитромицин
Пациент Г., 33 г.	–	–	–	ретарпен (бензатин бензилпенициллин)
Пациент Ч., 41 г.	–	–	–	положительный прик тест, в/к тест не проводили
Пациент Ш., 78 л.	+	–	–	–
Пациент Д., 66 л.	–	–	–	положительный прик тест, в/к тест не проводили
Пациент К., 59 л.	+	+	+	–
Пациент Б., 80 л.	+	+	+	–
Пациент С., 56 л.	+	+	+	–
Пациент Т., 23 г.	–	+	–	ринорея весной
Пациент С., 20 л.	–	–	–	Левифлоксацин гемигидрат
Пациент Я., 63 г.	–	–	–	Анальгин (метамизол)

Аллергические реакции на β-лактамы (беталактаммы) – является частой причиной побочных медикаментозных реакций, опосредованных специфическими иммунологическими механизмами [3].

При проведении кожных проб необходимо учитывать перекрестную реактивность. Кожные пробы часто выявляют перекрестную реактивность между беталактамными антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины) [3].

Для иллюстрации приводим клинический случай: больной Т., 18 лет, студент медицинского вуза, поступил в пульмонологическое с жалобами на затруднение дыхания, отек слизистых оболочек губ, появление на коже одиночных высыпаний красного цвета, которые сопровождаются зудом и жжением, влажный кашель, повышение температуры тела до 39 °С, незначительную отдышку в покое, потливость, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент лечил негоспитальную правостороннюю нижнедолевую пневмонию у семейного врача, после назначенного левофлоксацина 500 мг (1 таблетка) в течении 20 минут у пациента появились жалобы на затруднение дыхания, отек слизистых оболочек, появление на коже одиночных высыпаний красного цвета, которые сопровождаются зудом и жжением. Скорой медицинской помощью пациент доставлен в приемное отделение городской клинической больницы. Из анамнеза жизни известно, что в детстве болел ветрянкой. Аллергологический анамнез ранее не отягощен.

Данные объективного обследования: состояние больного средней степени тяжести. Кожные покровы лица, туловища, верхних и нижних конечностей покрыты макулопапулярной сыпью. Слизистые оболочки губ отечны. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания 20 в 1 минуту, при перкуссии притупление легочного звука справа в нижнем отделе, при аускультации справа крепитация, влажные хрипы справа. АД 120/80 мм рт.ст., пульс 90 ударов в 1 мин. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Язык обложен белым налетом. Живот при

пальпации мягкий, безболезненный. Симптом покачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные анализа крови: эритроциты – $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 146 г/л, цветной показатель – 0,91, тромбоциты – $350 \times 10^9/л$, лейкоциты – $17,0 \times 10^9/л$, СОЭ – 12 мм/ч; лейкоцитарная формула: палочкоядерные лейкоциты – 10%, сегментоядерные лейкоциты – 74%, эозинофилы – 12%, лимфоциты – 14%, моноциты – 3%. ЭКГ: ЧСС – 90 в 1 минуту, ритм синусовый, электрическая ось сердца не отклонена. Рентген органов грудной клетки: в нижней доле справа локальное усиление, сгущение легочного рисунка. Заключение: правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Из выше представленного можно поставить предварительный диагноз: негоспитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, клиническая группа III, дыхательная недостаточность 0. Реакция гиперчувствительности немедленного типа на левофлоксацин. Учитывая данную ситуацию, для подбора лечения антибиотиками, пациенту провели прик-тест и внутрикожные пробы со следующими препаратами: бензилпенициллин натриевая соль 0,5 мг/мл, цефтриаксон 5 мг/мл, амоксициллин клавулонат 20 мг/мл. Результаты проведенных тестов были отрицательными. Пациенту назначили эмпирическое лечение внегоспитальной пневмонии: цефтриаксон 1,0 г внутривенно капельно один раз в день 5 дней, азитромицин 500 мг, 1 таблетка 1 раз в день 3 дня.

Из-за сходства в структурах существует перекрестная реактивность между различными пенициллинами и даже между пенициллинами и цефалоспорины [8,9,10]. Общим в структуре является четырехчленное бета-лактамное кольцо, которое у пенициллинов сочленено с пятичленным тиазолидиновым кольцом, у цефалоспоринов с шестичленным дигидротиазининовым кольцом. Пенициллины имеют одну боковую цепь (R1), а цефалоспорины две (R1 и R2), при замене на R1 и R2 боковых цепей получают различные антибиотики. Эти изменения, хотя и незначительные, могут распознаваться иммунной системой как разные с соответствующими клиническими последствиями [11].

Выводы

1. Аллергия на β-лактамы, в частности, на пенициллин часто сообщается пациентами, но в большинстве случаев это не доказано. Поэтому пациентам у которых была аллергия на β-лактамы проводят прик тесты и внутрикожные пробы для подтверждения диагноза. В случае доказанной аллергии пациенту дают четкие рекомендации по использованию данной группы препаратов.

2. На сегодняшний день применение β-лактамных антибиотиков, является безопасным так как имеет мало побочных эффектов, широкий спектр действия и низкую цену на курс лечения. Следует отметить, что врачи разных специальностей не обосновано забывают о этой группе препаратов.

3. В отличие от β-лактамных антибиотиков, группа цефалоспоринов имеет высокие риски развития побочных эффектов, которые приводят к аллергическим реакциям. Примером является представленный клинический случай.

Литература

1. International Consensus on drug allergy / P. Demoly, N.F. Adkinson, K. Brockow [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69 (4). – P. 420-37.
2. Gruchalla R.S. Clinical practice. Antibiotic allergy / R.S. Gruchalla, M. Pirmohamed // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354 (6). – P. 601-609.
3. Кайдашев И.П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. – Киев: Медкнига, 2016. – 288 с.
4. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – Vol. 105(4). – P. 259-273.
5. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital / M. Picard, P. Bégin, H. Bouchard [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 252-257. doi:10.1016/j.jaip.2013.01.006.
6. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy / K.G. Blumenthal, E.S. Shenoy, C.A. Varughese [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 115 (4). – P. 294-300. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.011.
7. Ahlstedt S. Penicillin allergy. Can the incidence be reduced? / S. Ahlstedt // *Allergy*. – 1984. – Vol. 39. – P. 151-164.
8. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock / M.J. Torres, C. Mayorga, R. Pamies [et al.] // *Allergy*. – 1999. – Vol. 54 (9). – P. 936-943.
9. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins / F. Moreno, M. Blanca, C. Mayorga [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1995. – Vol. 108 (1). – P. 74-81.
10. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis / H.B. Co Minh, P.J. Bousquet, C. Fontaine [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117 (2). – P. 466-468.
11. New aspects of allergic reactions to betalactams. Cross-reactions and unique specificities / M. Blanca, J.M. Vega, J. García [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 1994. – Vol. 24 (5). – P. 407-415.