

Определение гиперчувствительности к бета-лактамам

Мигель Бланка, MD, PhD

Отделение аллергии, Больница Карлос Хая, Малага, Испания

Бета-лактамные антибиотики являются наиболее частыми элиситорами реакций лекарственной гиперчувствительности. Несмотря на то, что бензилпенициллин был первым из бета-лактамов, вызывающих в результате своего применения реакцию гиперчувствительности, в настоящее время препаратом, который наиболее часто провоцирует подобные реакции, является амоксициллин (1). Новым препаратом, из тех, что вызывают эту реакцию в значительном числе случаев, является клавулановая кислота (1,2).

Несмотря на то, что по классификации Гелла-Кумбса (3) реакции гиперчувствительности могут продуцироваться любым из четырех иммунологических механизмов, в аллергической практике мы в основном имеем дело с реакциями типа I и типа IV. В качестве рабочей классификации они могут быть сгруппированы как реакции немедленного типа (появляющиеся в течение одного часа после приема препарата) и замедленного типа (появляющиеся спустя один и более часов после приема препарата).

Более ранние отчеты показали, что частота аллергических реакций на пенициллины варьируется от 0,7 до 10%, при этом частота анафилактических реакций составляет 0,015-0,004% (4). Исследования, проведенные на большом количестве пациентов с кожными симптомами, показали, что у 19% из них была окончательно диагностирована аллергия на бета-лактамы (5).

В зависимости от их химической структуры, бета-лактамы делятся на различные классы: пенициллины и цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, оксацефемы и клавамы. 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 (6).

Реакции немедленного типа проявляются в интервале от нескольких минут до одного часа после приема бета-лактамов, клиническими последствиями которых являются анафилаксия и крапивница (7).

В соответствии с классификацией Левина (8) среди реакций замедленного типа различают ускоренные и отсроченные реакции. Симптомы обычно появляются в промежутке от 24 до 48 часов после приема препарата, хотя иногда они могут проявляться и в течение одного часа после приема препарата (9-11).

Наиболее частым проявлением реакции является макулопапулезная экзантема, за которой следует крапивница (12,13). Другие реакции являются более серьезными, такими как острый генерализованный экзантемный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами / синдром медикаментозной гиперчувствительности (DRESS / DIHS), и буллезные высыпания, такие как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, стойкая лекарственная эритема и контактный дерматит (14,15).

Бета-лактамы спонтанно связываются с эндогенными белками, которые могут быть распознаны иммунной системой (16, 17). Наиболее известной структурой является бензилпенициллоинил, получаемый в результате открытия бета-лактамного кольца аминокислотной группой белка, который считали в течение многих лет главной (мажорной) антигенной детерминантой. Другими детерминантами были определены бензилпенициллин и бензилпенициллоиновая кислота, известные как смесь второстепенных (минорных) детерминантов (MDM) (18,19). У большинства цефалоспоринов, боковая цепь R2 теряется после открытия бета-лактамного кольца, при этом R1 и часть бета-лактамного кольца распознаются IgE антителами (20). Перекрестная реактивность может быть объяснена сходством боковой цепи R1 (21,22). Исследования с использованием поликлональных IgE антител показали, что, хотя различия в химической структуре релевантны для антигенной детерминанты, целая структура, которая включает в себя белок-носитель, необходима для формирования антигена. Соответствующими частями пенициллина являются: бета-лактамное кольцо, тиазолидин и боковая цепь (23).

Реакции немедленного типа могут возникать и при введении гораздо меньших количеств, чем терапевтическая доза, например, таких, которые используются для прик-тестов, или следов, присутствующих в пищевых продуктах (24,25). IgE ответ на бета-лактамы не

является длительным явлением. С течением времени число IgE антител сокращается с переменной скоростью, в зависимости от специфичности антител. Реакция взаимодействия антител с боковыми цепями детерминантов амоксициллина становится отрицательной, прежде чем антитела начнут распознаваться бензинпенициллоинилом (мажорным детерминантом) (26).

При реакциях замедленного типа в воспалительный ответ, повреждение тканей и процесс восстановления вовлечены различные субпопуляции Т-клеток. Кожа имеет мононуклеарный клеточный инфильтрат, состоящий в основном из Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации (CD25, CD69 и HLADR) и кожный «хоминг»-рецептор CLA в CD4 и CD8 субпопуляциях (27,28).

Для установления диагноза при реакции немедленного типа рекомендуется процедура кожного тестирования с PPL (пенициллоил-поли-лизин) и со смесью минорных детерминантов (MDM) (бензилпенициллин и бензилпенилоик) (29). В странах, где амоксициллин является наиболее распространенным препаратом, участвующим в сенсibilизации, данная процедура также необходима для постановки диагноза (30, 31). Если в реакции участвуют любые другие бета-лактамы, а кожные тесты на PPL, MDM и амоксициллин отрицательные, рекомендуется кожная проба с бета-лактамым-«возбудителем» (2,30,31). С ростом заболеваемости, сопровождающейся реакцией гиперчувствительности немедленного типа на антибиотики из группы бета-лактамов, доступным тестом для диагностики *in vivo* является тест с клавулановой кислотой.

Общие процедуры были описаны Европейской Академией аллергологии и клинической иммунологии (30-32). Для серьезных случаев сначала рекомендуется постановка кожной пробы, в случае отрицательного ответа рекомендуется постановка внутрикожной пробы. Сообщалось о 1,3% системных симптомов у всех протестированных пациентов и о 8,8% у лиц с положительной кожной пробой, с анафилаксией в анамнезе, что является фактором риска (25). Следует принять меры предосторожности, особенно в тяжелых случаях, снижая концентрацию гаптена, используя каждый детерминант по отдельности в разное время, с учетом выполнения, в первую очередь, тестирования *in vitro*.

Методы, широко используемые для тестирования *in vitro*, основаны на иммуноанализе (33). Коммерческой платформой для рутинного анализа является метод CAP System FEIA (Phadia, Thermofisher, США). Специфичность этого метода варьируется в пределах 83,3-

100%, а чувствительность 12,5-25%, в зависимости от клинических проявлений (34).

Другая процедура, которая все чаще используется, основана на способности этих клеток высвобождать гистамин после активации препаратом, не связанным с белками плазмы крови, с чувствительностью 48,6% и специфичностью 93% (35). Оба *in vitro* теста, хотя и менее чувствительны, чем кожные пробы, подтвердили комплементарность, в некоторых случаях кожная проба была отрицательная, а *in vitro* тест положительный (36).

Провокационный тест может применяться при постановке диагноза у тех пациентов, у которых кожная проба и *in vitro* тест отрицательные, отсутствуют факторы риска и для которых постановка диагноза является обязательной (37). Считается, что если не делать провокационный тест (68), то не может быть диагностировано до 30% пациентов с немедленной аллергической реакцией на бета-лактамы. Обычно это выполняется как простое слепое плацебо-контролируемое исследование под строгим наблюдением в стационаре при наличии отделения неотложной помощи (30, 31). Препарат вводят в возрастающих дозах, с минимальным интервалом в 30-60 минут между каждым введением, при условии, что при введении каждой предыдущей дозы переносимость была хорошая, до тех пор пока не будет введена полная терапевтическая доза.

При реакциях замедленного типа кожное тестирование показано пациентам с экзантемными или уртикарными реакциями. Как правило, для диагностики реакции замедленного типа на бета-лактамы рекомендуются внутрикожные и / или патч тесты с отсроченным результатом на 24-48 часов. Внутрикожное тестирование с результатом через 48 и 72 часов, проводится таким же образом, как и для реакций немедленного типа, в качестве положительного результата рассматривается любая инфильтрированная эритема диаметром > 5 мм (38). Эти реакции должны быть оценены по диаметру эритемы и папул / инфильтрата, а также морфологическому описанию (эритематозный отек, эритематозный инфильтрат, только эритема, экзема с образованием папул с или без везикул). Патч-тесты можно делать с бензил пенициллином, ампициллином, амоксициллином и «возбудителем» BL, используя 5% концентрацию в вазелине. Результаты следует оценивать через 15 мин после удаления полоски, затем через 24 и 48 часов в соответствии с классификацией патч-тестов Европейской исследовательской группы окружающей среды и контактного дерматита.

Для тестирования *in vitro*, может быть использован тест трансформации лимфоцитов (LTT), хотя данный тест обычно не рекомендуется для оценки реакции замедленного типа. В исследовании, проведенном нашей группой, у 57% пациентов был положительный результат LTT, по крайней мере, на один из тестируемых пенициллинов (39).

Хотя для диагностической оценки реакций замедленного типа на бета-лактамы были предложены кожное и *in vitro* тестирование, для выполнения ЛТТ существуют основные ограничения, связанные с низкой чувствительностью и трудностями в обучении персонала (9,10). В связи с тем, что экзантемные реакции по природе умеренные, и во многих случаях пациенты могут иметь хорошую переносимость, рекомендуется провокационное тестирование. Методология в отношении реакций замедленного типа заключается в приеме бета-лактамов в возрастающих дозах под тщательным клиническим наблюдением, обращая особое внимание на симптомы, которые могут обычно начинаться более чем через час, продолжая увеличивать дозы до максимального количества, составляющего одну пятую терапевтической дозы. Если на первом этапе переносимость хорошая, то через 48 часов обычно увеличивают дозу до полной терапевтической дозы. Провокационное тестирование противопоказано в случае тяжелых реакций, таких, как синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами / синдром медикаментозной гиперчувствительности (DRESS / DIHS), буллезные высыпания, острый генерализованный экзантемный пустулез или гематологические реакции.

Из-за сходства в структурах существует перекрестная реактивность между различными пенициллинами и даже между пенициллинами и цефалоспоридами (7,23,25). Выявление специфических детерминантов боковой цепи в реакциях немедленного типа, а также наблюдение, что при реакциях замедленного типа на бета-лактамы, пациенты с положительным ответом на аминопенициллины могут переносить другие препараты, такие как бензил-пенициллин и пенициллин V, привели к пониманию того, что перекрестная реактивность не одинакова для всех бета-лактамов, и что необходимо принимать во внимание иммунологический механизм и основной препарат, индуцирующий сенсibilизацию (12,13,16,17). Доля перекрестной реактивности с цефалоспоридами у пациентов с первичной аллергией на пенициллины составляет примерно 10% (40). Можно предположить, что цефалоспорины первого поколения могут давать перекрестные реакции с пенициллинами, поскольку по структуре больше похожи на пенициллины, и наименее вероятно, что второе и третье поколение цефалоспоринов индуцируют перекрестную реактивность, из-за различий в их химической структуре. Перекрестная реактивность увеличивается более чем на 30% в тех случаях, когда у пенициллинов и цефалоспоринов одна боковая цепь, как это происходит между амоксициллином и цефадоксимом (41). Перекрестная реактивность между другими

группами бета-лактомов, вероятно, очень низка. Доля в размере 0,9% была отмечена между имипенемом и пенициллинами (42).

REFERENCES

1. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995;50:777-82.
2. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, Blanca M. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ;125 :502-505.
3. Coombs PRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RRA, editor. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press;1968.p.575-96.
4. Ahlstedt S. Penicillin allergy. Can the incidence be reduced?. *Allergy* 1984;39:151-64
5. Rebelo-Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
6. Blanca M, Vega JM, García J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C. New aspects of allergic reactions to betalactams. Cross-reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994;24:407-15.
7. Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, Rodriguez JL, Juarez C, Romano A, Blanca M. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999;54:936-43.
8. Levine B. Immunological mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases in man. *N Engl J Med* 1966;275:1115-25.
9. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-8.
10. Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martinez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation tests in the diagnosis of non immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229-33.

11. Warrington RJ, Silviu-Dan F, Magro C. Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:626-28.
12. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietroantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113-118.
13. Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega JM, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Non-immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563-567.
14. Doña I, Chaves P, Gómez E, Torres MJ, Cantó LG, Blanca M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after penicillin V administration in a patient with acquired C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:325-7.
15. Saenz de San Pedro Morera B, Enriquez JQ, López JF. Fixed drug eruptions due to betalactams and other chemically unrelated antibiotics. *Contact Dermatitis* 1999;40:220-1.
16. Levine BB, Ovary Z. Studies of the mechanism of the formation of the penicillin antigen III: The N (D (Benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961;114:875-904.
17. Dewdney JM. Immunology of the antibiotics. En: The antigens, M. Sela ed. Vol IV. Academic Press, New York. 1977a;114-122.
18. Parker CW, de Weck AL, Shapiro J, Kern M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962;115:803-19.
19. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969;35:445-55.
20. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:323-30.

21. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Pérez E, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1177-1183.
22. Antúñez C, Blanca-López N, Torres MJ, Mayorga C, Pérez-Inestrosa E, Montanez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-10.
23. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, Terrados S, Moya C, Pérez E, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1995;108:74-81.
24. Blanca M, Garcia J, Vega JM, Miranda A, Carmona MJ, Mayorga C, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. *Clin Exp Allergy* 1996;26:335-40.
25. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466-8.
26. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24
27. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;39:683-93.
28. Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:305-10.
29. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics *Clin Allergy* 1988;18:515-540.
30. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
31. Torres MJ, Blanca M, de Weck A, Fernandez J, Demoly P, Romano A, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:854-863.

32. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
33. Blanca M, Mayorga C, Perez E, Suau R, Juarez C, Vega JM, et al. Determination of IgE antibodies to the benzylpenicilloyl determinant. A comparison between poly-L-lysine and human serum albumin as carriers. *J Immunol Methods* 1992;153:99-105.
34. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-870.
35. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277-86.
36. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-García JA, Romano A, Blanca M. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy* 2002;57:965.
37. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-90.
38. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
39. Luque I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. *In vitro* T lymphocyte responses to betalactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-618.
40. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
41. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671-7.

42. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-7.