

# Проблеми екології

та медицини ТОМ 22 N 3-4 2018

---

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

---

Виходить 1 раз на 2 місяці

---

## Зміст

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

DYNAMICS IN CHANGES OF FREE-RADICAL OXIDATION PROTEINS, REGENERATOR PROCESSES,  
MICROBIAL DISTRIBUTION AND NON-SPECIFIC IMMUNITY IN THE HOMOGENATES OF SCAR TISSUES  
AT DIFFERENT STAGES OF THE POSTOPERATIVE PERIOD

**Krinichko L.R., Grigorov S.M.**.....3

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ  
СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

**Лавренко А.В., Кайдашев И.П.**.....7

ENGLISH VERSION: THE STUDY OF PREVALENCE OF HYPERSENSITIVITY TO B-LACTAM ANTIBIOTICS  
AMONG THE POPULATION OF UKRAINE

**Lavrenko A.V., Kaidashev I.P.**.....11

SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE IN FEMALE PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA AND OBESE  
WOMEN DOES NOT DIFFER IN THE EXPRESSION OF IKBA

**Nedoborenko V.M., Shlykova O.A., Izmailova O.V., Ishcheikin K.E., Kaidashev LP.**.....14

### СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ

METHODS OF EFFECTIVE TEACHING BIOINFORMATICS IN MEDICAL ACADEMIC SETTING

**Morokhovets H. Yu., Lysanets Yu. V.**.....18

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

THE DEVELOPMENT OF MEMBRANOUS PATHOLOGY OF HEPATOCYTES THE INFLUENCE OF  
INTOXICATION

**Вадтій У.І., Коїзпук Т.Н., Коуа А.М., Яегіпепко Ю.К.,\* Воїадіпа О.О. \***.....22

ПРИРОДНІ ПЕПТИДНІ КОМПЛЕКСИ ТИМУСА ТА НИРОК ПІДСИЛЮЮТЬ АПОПТОЗ ТРАНСФОРМОВАНИХ  
Т-КЛІТИН, АЛЕ НЕ ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОЦЕСИ АПОПТОЗУ В-КЛІТИН

**Шликоеа О. А., Ізмайлова О. В., Лисанець Ю. В.**.....25

## 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 β-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 антабиотикотерапии 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 внутривенные 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 ІГКБ (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. //Проблеми екології 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 ± 3,6 лет. Длительность основного заболевания 8,49 ± 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).

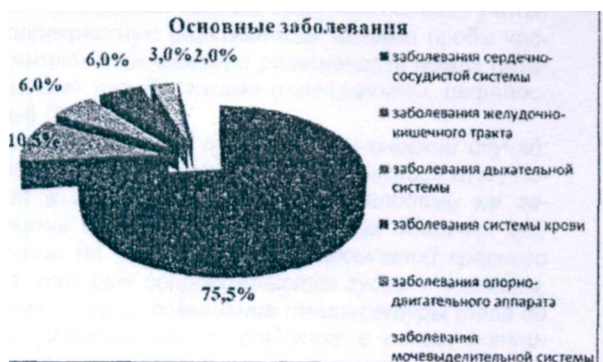


Рисунок 1. Структура основной заболеваемости пациентов обследованных на гиперчувствительность к β-лактамам.

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

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

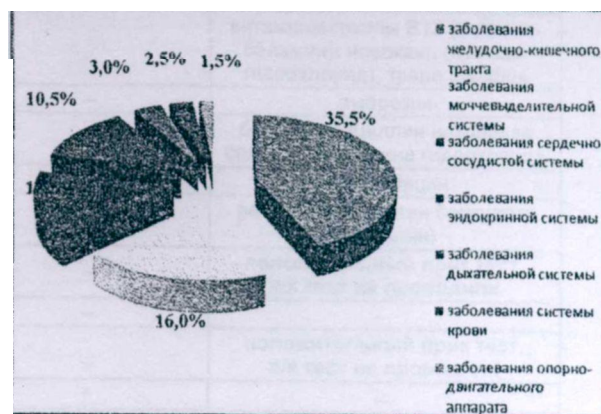


Рисунок 2. Структура сопутствующих заболеваний пациентов обследованных на гиперчувствительность к β-лактамам.

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 аллергены 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 пациента - на цефтриаксон и у 1 пациента - на бензилпенициллин натриевую соль и цефтриаксон.

Таблица 1  
Результаты внутрикожных проб у пациентов обследованных на гиперчувствительность к β-лактамам

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 В-лактамы антибиотики (беталактам) - 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 назначения 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 покалывания 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 проведения 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-лактамно кольцо, которое у пенициллинов сочленено с пятичленным тиазолидиновым кольцом, у цефалоспоринов с шестичленным дигидротиазиноновым 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

- International Consensus on drug allergy / P. Demoly, N.F. Adkinson, K. Brockow [et al.] // *Allergy*. - 2014 - Vol 69 (4). - P. 420-37.
- Gruchalla R.S. Clinical practice. Antibiotic allergy / R.S. Gruchalla, M. Plirmohamed // *N. Engl. J. Med* - 2006 - Vol.354 (6) . - P. 601-609.
  - Кайдашев И.П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. - Киев- Медкнига, 2016. - 288 с.
  - 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.
  - Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital / M. Picard, P. Begin H. Bouchard [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract* - 2013. - Vol. 1 (3). - P. 252-257 doi:10.1016/j.jaip.2013.01.006.
  - 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.ana.2015.05.011.
  - Ahlstedt S. Penicillin allergy. Can the incidence be reduced? / S. Ahlstedt // *Allergy*. - 1984. - Vol 39 - P 151-164.
  - 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.
  - Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins / F. Moreno, M. Bianca, C. Mayorga [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 1995. - Vol. 108(1). - P. 74-81.
  - 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.
  - New aspects of allergic reactions to betalactams. Cross-reactions and unique specificities / M. Bianca, J.M. Vega, J. Garcia [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. - 1994. - Vol 24 (5)' - P. 407-415.

## ENGLISH VERSION: THE STUDY OF PREVALENCE OF HYPERSENSITIVITY TO B-LACTAM ANTIBIOTICS AMONG THE POPULATION OF UKRAINE\*

Lavrenko A.V., Kaidashev L.P.

Ukrainian Medical Stomatological Academy

*This article is a part of research project of Ukrainian Medical Stomatological Academy "The Study of the Prevalence of Hypersensitivity to  $\beta$ -lactam Antibiotics among the Ukrainian Population", state registration № 0116U004377.*

*Allergic reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics are the most common cause of adverse drug reactions, mediated by specific immunological mechanisms. The aim of this research was to determine the prevalence of hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics among the population, by examining anamnestic data and conducting allergological examination to increase the safety of antibiotic therapy and improve the pharmacoeconomic profile of treatment.*

Key words:  $\beta$ -lactams, hypersensitivity, skin tests, drug allergy.

Drug allergy is a pathological reaction to medications, based on immunological mechanisms [1, 2]. At present, the range of applied B-lactam antibiotics has changed and benzylpenicillin is no longer the most common representative agent of this group: other drugs have taken its place. In Spain, France and the United States, ampicillin and cephalosporins are currently more often prescribed, and these drugs are the main cause of allergy [3].

Most patients with the allergic history of penicillin or  $\beta$ -lactam antibiotics (BLAs) are misdiagnosed in 90% about the allergic reaction to penicillin, due to the fact that symptoms, associated with the patient's disease, are obscured as allergy [4].

The prevalence of reported allergy to penicillin is estimated at 9 to 12% [5,6]. Meanwhile, its prevalence in hospitalized patients can reach up to 15% [7]. The frequency of allergic reactions to penicillins varies from 0.7 to 10%, with the frequency of anaphylactic reactions ranging from 0.015 to 0.004% [7].

In Ukraine, today there is no special system for registering the drug allergy (DA), and accordingly there is no precise information on the number of hypersensitivity reactions to medications, as well as the types of reactions and their consequences. In addition, there is no evidence on the effectiveness of their treatment at both in- and out-patient stages. It should be noted that in Ukraine, the over-the-counter drug sale is also implemented. At the same time, the increase in the number of DA has lately attracted attention in the developed countries as well.

The aim of the research was to determine the prevalence of hypersensitivity to B-lactam antibiotics among the population by studying the anamnestic data and conducting allergic examination to improve the safety of antibiotic therapy and enhance the pharmacoeconomic profile of treatment.

### Materials and methods

In order to achieve aim of the research, 81 women and 119 men were enrolled in a clinical study. The examined patients underwent prick and intradermal tests to determine the prevalence of hypersensitivity to B-lactam antibiotics. The study was conducted on the basis of the city clinical hospital over the period from 2016 to 2017.

Prior to the launch of the study, written consent was obtained from each patient for participation in scientific research and carrying out procedures. The decision of the commission on bioethics of city clinical hospital No.1 was

also obtained (abstract of minutes No. 17 as of 02.04.2016).

To conduct prick tests, we used solutions with the following concentrations: benzylpenicillin sodium salt 0.5 mg / ml, ceftriaxone 5 mg / ml, amoxicillin clavulonate 20 mg / ml. The second stage of the diagnostics was carried out with the help of diagnostic preparations benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL), a mixture of minor determinants of penicillin (SMD), clavulanic acid (DIATER, Spain).

The prick test procedure was conducted as follows: a drop of histamine solution (positive control) is applied to the skin of the inner surface of the forearm, underneath - a drop of water for injections (negative control), downwards - the solution of the studied allergen (benzylpenicillin sodium salt, ceftriaxone, amoxicillin clavulonate). After that, the skin is pierced through the drop with a special lancet. The result of the reaction is evaluated using standard criteria. The formation of a blister more than 3 mm in diameter with the surrounding erythema 20 minutes after the test is regarded as a positive reaction (Romano A. Et al., 2005). In addition, testing the drugs requires to assess the results of prick tests 24 hours after the test.

The intradermal test was conducted as follows: the antibiotic solution is injected intracutaneously into the skin of the inner surface of the forearm. The results are assessed in 20 minutes. The reaction is considered positive if the diameter of the formed element exceeds 2 diameters of the injection papule or exceeds the diameter of the injection papule by 3 mm. When evaluating the reaction after 24 hours and later, the reaction is considered positive if an infiltrated erythematous element develops [3].

The reaction results were registered with a contour on a transparent adhesive tape.

### Results and discussion

In the course of the study, we 200 examined patients who were treated at the hospital of a therapeutic profile. The patients' age was  $56.2 \pm 3.6$  years. The duration of the underlying disease is  $8.49 \pm 5.68$ . Patients were diagnosed according to ICD-10.

The structure of the basic morbidity includes: diseases of the respiratory system - 6%, diseases of the cardiovascular system - 75.5%, diseases of the gastrointestinal tract - 10.5%, diseases of the urogenital system - 2%, diseases of the musculoskeletal system - 3%, diseases of the blood system - 6% (Fig. 1).

\* To cite this English version: A.V. Lavrenko, LP Kaidashev. The Study of Prevalence of Hypersensitivity to B-Lactam Antibiotics among the Population of Ukraine // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2018. - Vol 22, № 3-4. - P. 11-13.

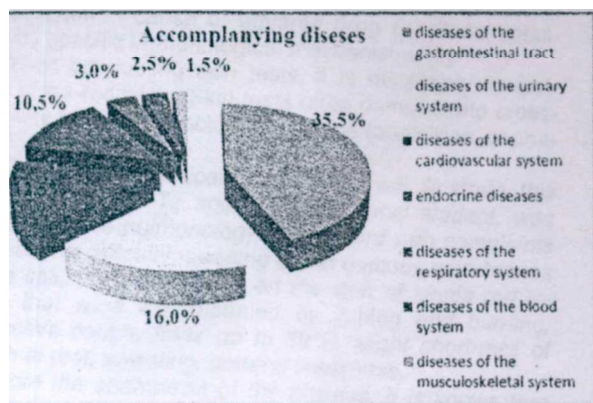


Figure 1. The structure of the basic morbidity of patients examined for hypersensitivity to  $\beta$ -lactams

The structure of concomitant diseases includes: diseases of the respiratory system - 3%, diseases of the cardiovascular system - 12.5%, diseases of the gastrointestinal tract - 35.5%, diseases of the urogenital system - 16%, diseases of the endocrine system - 10.5%, diseases of the musculoskeletal system - 1.5%, diseases of the blood system - 2.5% (Fig. 2).

After conducting the tests and collecting the history, we analyzed the obtained data. We found that out of 200 patients, 21 patients had a positive prick test. The table given below demonstrates the data on patients with a detailed history and tests results. In 9 patients, the anamnesis was not aggravated, but in conducting the tests there were 2 patients in whom the tests for histamine, water, benzylpenicillin sodium salt, ceftriaxone and amoxicillin clavulonate were positive and therefore no

intradermal tests were performed. In 7 patients, a positive intradermal test was observed only for amoxicillin clavulonate in 1 patient, for benzylpenicillin sodium salt and ceftriaxone - in 2 patients, only for benzylpenicillin sodium salt - in 1 patient, for benzylpenicillin sodium salt, ceftriaxone and amoxicillin clavulonate - in 3 patients.

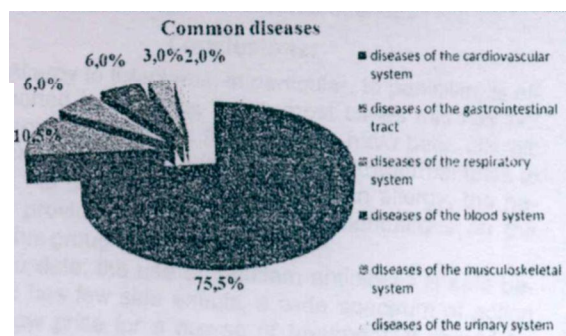


Figure 2. The structure of concomitant diseases in patients examined for hypersensitivity to  $\beta$ -lactams

The remaining 12 patients from the table had an aggravated allergic history, despite the fact that almost all allergens were different. Analyzing the data of the, 8 people with an aggravated anamnesis who had negative prick tests and intradermal tests were observed. 1 patient had a positive test for benzylpenicillin sodium salt, ceftriaxone and amoxicillin clavulonate, 2 patients - for ceftriaxone, and 1 patient - for benzylpenicillin sodium salt and ceftriaxone.

Table 1  
The results of intradermal tests in patients examined for hypersensitivity to  $\beta$ -lactams

Patients	Benzylpenicillin sodium salt	Ceftriaxone	Amoxicillin clavulonate	Allergic history
Patient N., age: 29			+	
Patient N., age: 65	+		+	cereals, honey, dust, fluff, ambrosia, arginine glutamate, Novocaine (procaine hydrochloride)
Patient L., age: 71	+	+		
Patient P., age: 71	+	+		
Patient S., age: 63	-	-	-	mulberries, vitamin B12 (methylcobalamin), Biseptol (sulfamethoxazole, trimethoprim), tetracycline hydrochloride, diacardine retard (diltiazem hydrochloride).
Patient V., age: 61				iodine
Patient Kh., age: 66				ambrosia
Patient T., age: 39	-	-	-	B12 group vitamins (methylcobalamin), Novocaine (procaine hydrochloride), sage grass
Patient A., age: 44		+		ambrosia
Patient S., age: 53	+	+	-	Benzylpenicillin sodium salt, tetracycline hydrochloride
Patient K., age: 34				azithromycin
Patient G., age: 33				Retarpen (benzathine benzylpenicillin)
Patient Ch., age: 41	-	-		positive prick test, intradermal test was not conducted
Patient Sh., age: 78	+			
Patient D., age: 66	-	-	-	positive prick test, intradermal test was not conducted
Patient K., age: 59	+	+	+	-
Patient B., age: 80	+	+	+	
Patient S., age: 56	+	+	+	
Patient T., age: 23		+		spring rhinorrhea
Patient S., age: 20				Levofloxacin hemihydrate
Patient Ya., age: 63				Analgin (metamizole)



Allergic reactions to B-lactam antibiotics ( $\beta$ -lactams) are a common cause of adverse drug reactions, mediated by specific immunological mechanisms [3].

When conducting skin tests, it is necessary to consider cross-reactivity. Skin tests often demonstrate cross-reactivity between B-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins) [3].

*The following clinical case report will illustrate this tendency: Patient T, aged 18, a medical student, was admitted to the pulmonology department with complaints of breathing difficulty, swelling of the mucous membranes of the lips, the appearance on the skin of single red lesions that were accompanied by itching and burning, productive cough, fever up to 39°C, slight shortness of breath at rest, sweating, general weakness.*

*From the anamnesis of the disease, it is known that the patient had community-acquired right-sided lower lobe pneumonia, which was treated by the family doctor. After administering the prescribed levofloxacin, 500 mg (1 tablet), in 20 minutes the patient started to complain of breathing difficulty, swelling of the mucous membranes, the appearance of single red eruptions on the skin, which were accompanied by itching and burning. The ambulance service took the patient to the emergency room of the city clinical hospital.*

*From the anamnesis of life, it is known that he had chickenpox as a child. Allergic history has not been previously aggravated.*

*Data of the objective examination: the patient's condition of moderate severity. The skin of the face, trunk, upper and lower extremities are covered with maculopapular rash. The labial mucosa is swollen. Peripheral lymph nodes are not enlarged.*

*Respiratory rate is 20 per 1 min., on percussion: dullness of the pulmonary sound on the right in the lower part, on auscultation: crepitus on the right, moist rales on the right.*

*Blood pressure: 120/80 mm Hg, pulse: 90 beats per 1 min; borders of the heart are within the age norm. Heart sounds are loud, rhythmic.*

*The tongue is covered with white coating. Abdomen on palpation is soft, painless. Costovertebral angle tenderness symptom is negative on both sides.*

*Blood test data: RBC -  $4.8 \times 10^{12}$  / l, hemoglobin - 146 g / l, color index - 0.91, platelets -  $350 \times 10^9$  / l, WBC-  $17.0 \times 10^9$  / l, ESR- 12mm/h, WBC count: stab - 10%. segmented -74%, eosinophils - 12%, lymphocytes - 14% monocytes - 3%. ECG: HR - 90 per 1 min., sinus rhythm. Electrical axis of heart is not deviated. X-ray of thoracic organs: local amplification, thickening of the pulmonary pattern in the lower lobe on the right. Conclusion: right-sided lower lobe pneumonia.*

*From the above presented, it is possible to make a preliminary diagnosis: community-acquired right-sided lower lobe pneumonia, grade III, RF 0. Immediate-type hypersensitivity reaction to levofloxacin. Considering this situation, for the selection of antibiotic treatment, the patient underwent the prick and intradermal tests with the following drugs: benzylpenicillin sodium salt 0.5 mg / ml, ceftriaxone 5 mg / ml, amoxicillin clavulonate 20 mg / ml. The results of the tests were negative. The patient was prescribed empirical treatment of community-acquired pneumonia: ceftriaxone 1.0 intravenously, in dropper once a day for 5 days, azithromycin 500 mg, 1 tablet once a day for 3 days.*

Due to the similarity in the structures, there is cross-reactivity between different penicillins and even between penicillins and cephalosporins. [8, 9, 10]. A common feature in the structure is a four-membered B-lactam ring, which is articulated with a five-membered thiazolidine

ring in penicillins and a six-membered dihydrothiazine ring in cephalosporins. Penicillins have one side chain (R1), whereas cephalosporins - two (R1 and R2). When R1 and R2 of the side chains are replaced, different antibiotics are obtained. These changes, although minor, can be recognized by the immune system as different ones with the corresponding clinical consequences [11].

### Conclusions:

1. Allergy to p-lactams, in particular, to penicillin, is often reported by patients, but in most cases this has not been proven. Therefore, patients who have been allergic to p-lactams are given prick tests and intradermal tests to confirm the diagnosis. In case of proven allergy, the patient is provided with precise recommendations on the use of this group of drugs.

2. To date, the use of B-lactam antibiotics is safe because it has few side effects, a wide spectrum of action and a low price for a course of treatment. It should be noted that doctors of different specialties unreasonably ignore this group of drugs.

3. Unlike B-lactam antibiotics, the group of cephalosporins has high risks of side effects that lead to allergic reactions. The presented clinical case report is an example of this tendency.

### References

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. Kaidashev IP. Giperchuvstvitel'nost' k lekarstvennym preparatam. Rukovodstvo dlya vrachej [Hypersensitivity to drugs. A guide for doctors]. Kiev: Medkniga; 2016. 288 s.].
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. Begin, 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. Garcia [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 1994. - Vol. 24 (5). - P. 407-415.