

## Аллергия на цефтриаксон и особенности перекрестной реактивности цефалоспоринов. Опыт специфической диагностики периоперационной анафилаксии

И.И. Воржева<sup>1</sup>, И.В. Барахтенко<sup>2</sup>, А.С. Карпова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия;

<sup>2</sup> Иркутская городская клиническая больница № 10, Иркутск, Россия

### АННОТАЦИЯ

Разработка новых эффективных лекарств способствовала увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества, но одновременно привела к росту лекарственной гиперчувствительности, в том числе и к одному из наиболее опасных ее проявлений – анафилаксии. В Российской Федерации β-лактамы, а среди них цефалоспорины, особенно цефтриаксон, входят в число лидеров как по частоте назначения разными специалистами, так и среди причин анафилаксии и летальности, связанной с ней. Особого внимания заслуживает анафилаксия в периоперационном периоде, когда острое развитие угрожающего жизни состояния приводит к отмене операции или тяжелым осложнениям. Для предупреждения рецидивов анафилаксии необходимо определение ее непосредственной причины, которая часто остается неясной, так как одновременно вводится несколько препаратов и, кроме того, происходит контакт с латексом, компонентами медицинского оборудования и т. д.

В статье описывается специфическое обследование пациента, которому была отменена операция в связи с развитием анафилактического шока в предоперационном периоде после введения цефтриаксона и лидокаина. На клиническом примере представлены современные подходы к кожному и провокационному тестированию для диагностики лекарственной аллергии и выбора наиболее безопасных β-лактамов, а также продемонстрирована интерпретация результатов определения перекрестной реактивности цефалоспоринов с идентичными боковыми цепями R1, но отличающимися R2. Проведенное обследование позволило установить причину анафилаксии и очертить круг наиболее безопасных для пациента лекарств, в том числе нескольких β-лактамов как препаратов выбора для периоперационной антибиотикопрофилактики и терапии бактериальных инфекций в случае их возникновения.

**Ключевые слова:** лекарственная аллергия; периоперационная анафилаксия; цефтриаксон; перекрестная реактивность β-лактамов; лекарственный кожный тест; лекарственный провокационный тест.

### Как цитировать:

Воржева И.И., Барахтенко И.В., Карпова А.С. Аллергия на цефтриаксон и особенности перекрестной реактивности цефалоспоринов. Опыт специфической диагностики периоперационной анафилаксии // Российский аллергологический журнал. 2024. Т. 21, № 4.

С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16950>

Рукопись получена: 19.05.2024 Рукопись одобрена: 13.09.2024 Опубликовано online: 05.12.2024

## Allergy to ceftriaxone and features of cross-reactivity of cephalosporins. Experience in specific diagnosis of perioperative anaphylaxis

Irina I. Vorzheva<sup>1</sup>, Irina V. Barachtenko<sup>2</sup>, Alena S. Karpova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia;

<sup>2</sup> Irkutsk City Clinical Hospital No. 10, Irkutsk, Russia

### ABSTRACT

The development of new effective drugs has contributed to improving the quality of life and increasing its duration, but at the same time has led to an increase in drug hypersensitivity, including one of its most dangerous manifestations – anaphylaxis. Beta-lactams, and among them cephalosporins, and especially ceftriaxone, are among the leaders in the Russian Federation both in terms of frequency of prescription by various specialists, and among the causes of anaphylaxis and mortality associated with it. Anaphylaxis deserves special attention in the perioperative period, when the acute development of a life-threatening condition leads to cancellation of the operation or severe complications. To prevent recurrences of anaphylaxis, it is necessary to determine its specific cause, which often remains unclear, since several drugs are administered simultaneously and, in addition, there is contact with latex, components of medical equipment, etc.

The article describes a specific examination of a patient whose surgery was canceled due to the development of anaphylactic shock in the preoperative period after the administration of ceftriaxone and lidocaine. Using a clinical example, modern approaches to skin and provocation testing for diagnosing drug allergies and selecting the safest beta-lactams are presented, and the interpretation of results of determining the cross-reactivity of cephalosporins with identical R1 side chains, but different R2, is demonstrated. The examination made it possible to establish the cause of anaphylaxis and outline the range of drugs that are safest for the patient, including several beta-lactams as the drugs of choice for perioperative antibiotic prophylaxis and treatment of bacterial infections, if necessary.

**Keywords:** drug allergy; perioperative anaphylaxis; ceftriaxone; cross-reactivity of beta-lactams; skin tests with medications; drug skin tests; drug challenge test.

### To cite this article:

Vorzheva II, Barachtenko IV, Karpova AS. Allergy to ceftriaxone and features of cross-reactivity of cephalosporins. Experience in specific diagnosis of perioperative anaphylaxis: a case report.

*Russian Journal of Allergy.* 2024;21(4):000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16950>

**Submitted: 19.05.2024 Accepted: 13.09.2024 Published online: 05.12.2024**

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Лекарственная гиперчувствительность (ЛГЧ) стала актуальной проблемой современной медицины вследствие возрастания ее частоты при лечении, профилактике и диагностике различных заболеваний. Разработка новых эффективных лекарственных средств (ЛС) способствовала увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества жизни, но одновременно привела к росту ЛГЧ [1].

В рамках немедленного фенотипа ЛГЧ особое место занимает анафилаксия (АФ) – системная реакция, признанная наиболее опасной, которая, как правило, развивается лавинообразно и требует от врача чрезвычайной мобилизации его профессиональных компетенций. ЛС лидируют среди этиологических факторов АФ у взрослых и занимают 2-е место у детей [1–3]. По данным электронных баз фармаконадзора многих стран, включая и Российскую Федерацию (РФ), в ряду лекарственных причин АФ 1-е место принадлежит антибиотикам (АБ), а среди них β-лактамам. Так, недавно опубликованные результаты анализа Национальной базы данных фармаконадзора РФ за период со 2 апреля 2019 г. по 21 июня 2023 г. показали, что среди всех спонтанных сообщений о событиях, расцененных как проявления ЛГЧ, частота АФ составила 8,3 %. Доля анафилактических реакций, индукторами которых были АБ, равнялась 44,6 %, наиболее представительной группой являлись β-лактамы (87,7 %), а среди них цефтриаксон (63,3 %). Общее количество летальных исходов лекарственной АФ составило 9,5 %, с АБ связано 50 % случаев. Среди АБ ведущей причиной фатальной АФ был цефтриаксон (в 31,2 % случаев) [3].

В ряду проблем немедленной ЛГЧ отдельного внимания требует АФ в периоперационном периоде, включающем предоперационный, интраоперационный и ранний послеоперационный интервалы времени. По данным исследований в разных странах и в локальных хирургических центрах, заболеваемость периоперационной АФ (ПАФ) находится в диапазоне от 1:353 до 1:20 000 операций [4–6]. Уровень смертности по некоторым сообщениям достигает 9 % [5].

С одной стороны, профилактическое назначение АБ стало стандартной практикой при подавляющем большинстве операций, так как доказано, что их своевременное введение перед хирургическим вмешательством снижает вероятность развития инфекционных осложнений [5, 7, 8]. С другой стороны, именно АБ наиболее часто вызывают ПАФ, на их долю приходится 44–59 % причин тяжелых реакций. В ряде европейских стран и США в этиотропном спектре ПАФ ведущими являются β-лактамы [4, 5]. В РФ пока отсутствует Национальная база данных этиологии ПАФ, но, экстраполируя результаты исследования по АФ в целом и учитывая преобладание назначений цефалоспоринов (ЦС) III поколения для периоперационной профилактики в реальной практике [3, 7], можно предполагать, что цефтриаксон по меньшей мере входит в тройку лидеров как причина ПАФ в РФ.

Периоперационная АФ является крайне стрессовой ситуацией для пациентов, хирургов и анестезиологов, так как или приводит к срочной отмене операции, или в случаях, когда ПАФ не стала фатальной, в дальнейшем требует пересмотра тактики ведения больного в любом периоперационном периоде с целью профилактики повторных немедленных тяжелых реакций ЛГЧ. Поэтому для предупреждения рецидивов ПАФ необходимо определение непосредственной причины ЛГЧ, так как пациенту одновременно вводится несколько ЛС и, кроме того, он контактирует с латексом, компонентами различного медицинского оборудования и др. [4–6, 9, 10].

Этиологическая диагностика ЛГЧ включает 4 метода: фармакологический анамнез, специфические лабораторные исследования (если они валидизированы и доступны для практики), кожные пробы и дозированный провокационный тест (ДПТ), в последнее время чаще называемый «лекарственная проба», так как применяется не для того, чтобы намеренно спровоцировать реакцию, а для доказательства толерантности к ЛС [11]. Для прогнозирования, что гиперергический ответ на ЛС в реальных клинических условиях не разовьется, именно ДПТ является «золотым стандартом» диагностики, особенно при немедленной ЛГЧ [4, 12–15]. При АФ, опосредованной иммуноглобулином E (IgE), в том числе периоперационной, ДПТ применяется только в случае отрицательного прик-теста (синоним – тест уколом – ТУ) и последующего внутрикожного теста (ВТ). Для многих ЛС имеются обновленные рекомендации по выбору нераздражающих кожу концентраций

растворов для ТУ и ВТ, а также наиболее безопасных разведений препаратов, с которых следует начинать кожное и провокационное тестирование [4, 14–16].

Если в патогенезе ПАФ предполагается неиммунологическая ЛГЧ, то рекомендуется сразу приступать к ДПТ, так как кожные пробы или будут не информативны (например, с нестероидными противовоспалительными средствами), или могут приводить к ложноположительным результатам вследствие прямого высвобождения гистамина из тучных клеток кожи (один из примеров – опиоиды). Ряд препаратов (ванкомицин, фторхинолоны, миорелаксанты, рентгеноконтрастные средства и др.), способны вызывать как IgE-опосредованную аллергию, так и немедленные неиммунологические реакции, поэтому результаты кожных проб с ними требуют тщательной интерпретации специалистом, имеющим достаточный опыт диагностики ЛГЧ [4, 11]. При отрицательных или сомнительных результатах кожного тестирования с этой группой ЛС далее в условиях аллергологического стационара применяют ДПТ, начиная с больших разведений с постепенным наращиванием концентрации и дозы [4, 12–15]. С некоторыми ЛС (опиоидные анальгетики, миорелаксанты, анестетики системного действия и др.) ДПТ практически невозможен, так как их фармакологическое действие приводит к угнетению центральной и периферической нервной системы, подавлению активности дыхательного центра и другим эффектам, крайне нежелательным вне анестезии и операции. Поскольку валидизированных лабораторных методов исследования с высокой чувствительностью и специфичностью, доступных в клинической практике для этих групп ЛС, нет, то наиболее часто определяют этиологию ЛГЧ методом исключения, начиная обследование с тех «подозреваемых» препаратов, для которых разработаны стандарты специфической диагностики ПАФ *in vivo* [4, 5, 11].

Доказаны высокая чувствительность и специфичность кожных проб и ДПТ при диагностике немедленной ЛГЧ к  $\beta$ -лактамам, так как они вызывают IgE-зависимые реакции, индуцируемые аллергенными детерминантами, индивидуальными для тех или иных ЛС. В эту группу входят АБ с  $\beta$ -лактамным кольцом в «ядре» молекулы: пенициллины, ЦС, карбапенемы, монобактамы и «клавамы» (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам и др.). В настоящее время пересмотрены представления, что  $\beta$ -лактамное кольцо или его метаболиты служат основными детерминантами, определяющими аллергенность молекул всех АБ данной группы и, следовательно, обязательные перекрестные реакции между ними [11, 17–19]. При рассмотрении строения  $\beta$ -лактамов можно легко заметить, что у пенициллинов  $\beta$ -лактамное кольцо соединено с одной стороны с боковой цепью (R1), а с другой – с пятичленным тиазолидиновым кольцом. В молекуле ЦС  $\beta$ -лактамное кольцо связано с шестичленным дигидротиазининовым кольцом; у них есть не одна, а две боковые цепи (R1 и R2). Карбапенемы, в отличие от пенициллинов, имеют атом углерода вместо серы в тиазолидиновом кольце, соединенном с боковыми цепями R1 и R2. В молекуле монобактама (азтреонам) отсутствуют другие кольцевые структуры, кроме  $\beta$ -лактамной.

Наиболее высокой аллергенностью отличается природный пенициллин (бензилпенициллин), так как метаболиты его  $\beta$ -лактамного кольца (главная детерминанта – пенициллоил и малые детерминанты – пенициллинаил и пеницилламин) легко превращаются в активные гаптены, образуя ковалентный конъюгат «пенициллин–белок», способный вызывать ЛГЧ. Накапливаются данные, что в «гаптенизации» новых поколений  $\beta$ -лактамов детерминанты природных пенициллинов имеют минимальное значение, а определенную роль играет биохимическое взаимодействие  $\beta$ -лактамного кольца с тиазолидиновым или дигидротиазининовым кольцами, а также с боковыми цепями. Показано, что в генезе немедленной ЛГЧ к аминопенициллинам и аминоцефалоспорином (цефалексин, цефадроксил, цефаклор) в качестве антигенной детерминанты выступает R1-цепь. Предполагается также, что в процессе метаболизма ЦС разных поколений может происходить разрыв дигидротиазининового кольца и «выталкивание» соединенной с ним

боковой цепи R2, создающей конъюгат с белком-носителем, а R1-цепь остается интактной и поэтому иммунологически неактивной. Это одно из объяснений механизма превращения R2-цепи в уникальную детерминанту для некоторых ЦС, способную индуцировать как немедленные, так и замедленные реакции ЛГЧ [11, 17–19].

Хотя теоретически возможен аллергический ответ на целую молекулу, или на ядро  $\beta$ -лактамного кольца, или на тиазолидиновое кольцо пенициллинов, или на дигидротиазинное кольцо ЦС, однако благодаря проведению исследований с использованием кожного и провокационного тестирования стало понятно, что такие явления встречаются достаточно редко. Например, перекрестная реактивность между пенициллинами, ЦС разных поколений, карбапенемами и монобактамами (азтреонамом), связанная с общим  $\beta$ -лактамным кольцом, наблюдается в среднем в 1% случаев. Напротив, описаны аллергические реакции на азтреонам у пациентов с гиперчувствительностью к цефтазидиму, что объясняется идентичным строением их R1-цепи. Внутри группы карбапенемов не обнаружена перекрестная реактивность, что связано с существенными различиями в структуре R-цепей [11, 14, 17, 18].

Базовые знания о строении и основных антигенных детерминантах  $\beta$ -лактамов необходимы аллергологу-иммунологу для интерпретации полученных результатов специфического обследования и анализа возможной перекрестной реактивности ЛС с целью выбора наиболее безопасных препаратов для пациента, обратившегося за профессиональной помощью. Информация о механизмах «родства»  $\beta$ -лактамов важна также и для врачей различных специальностей, которые в своей практике широко применяют эти высокоэффективные препараты. Пациентам с диагнозом аллергии на какой-либо  $\beta$ -лактам обычно назначают не  $\beta$ -лактамы АБ, которые могут быть более дорогими, вызывают серьезные побочные эффекты, а в ряде случаев менее эффективны. Больные, как правило, принимают фторхинолоны, макролиды или ванкомицин, но использование этих АБ широкого спектра действия способствует развитию и распространению устойчивых к лекарствам бактерий [7, 8, 11]. В то же время известны случаи, когда незнание врачами существования общих детерминант в молекулярной структуре разных  $\beta$ -лактамов приводило к фатальной АФ [19].

С учетом накопленных знаний и опыта в современных позиционных документах при немедленной ЛГЧ рекомендуется кожное тестирование с несколькими  $\beta$ -лактамами с иным строением боковых цепей, чем у «виновного». Затем при негативных результатах следует выполнять ДПТ, и если он отрицательный, то признать возможность назначения данного ЛС, так как при IgE-опосредованной аллергии кожные и провокационные пробы с  $\beta$ -лактамами обладают высокой прогностической ценностью [11, 14, 17]. С одной стороны, наиболее достоверные результаты получают, если тестирование проводится не ранее 3–6 нед после возникновения клинических проявлений аллергии (в этот период показано снижение специфической реактивности). С другой стороны, при немедленной ЛГЧ самая высокая чувствительность проб сохраняется в течение 3–6 мес после произошедшей острой реакции [11, 14].

Представляем собственное наблюдение пациента, перенесшего ПАФ, с последующим специфическим обследованием для этиологической диагностики ЛГЧ и определения круга наиболее безопасных ЛС, необходимых для периоперационной антибиотикопрофилактики.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

### О пациенте

*Анамнез заболевания.* Пациент Т., 24 года, 18.01.2024 поступил в клинику челюстно-лицевой хирургии для оперативного лечения. Диагноз основного заболевания: посттравматическая деформация нижней зоны лица (неправильно консолидированный

двусторонний перелом нижней челюсти; открытый прикус. В предоперационном периоде внутримышечно введен цефтриаксон 1,0 г, для разведения использовались лидокаин 20 мг/мл + вода для инъекций в соотношении 1:1. Примерно через 2 мин после инъекции появились кожный зуд, жжение кожных покровов, снижение артериального давления (АД) до 40/20 мм. рт. ст., тошнота, рвота, судороги, потеря сознания. Диагностирован анафилактический шок, применены адреналин, преднизолон, быстрая внутривенная инфузия солевых растворов. После восстановления сознания и АД до 100/60 мм рт. ст. пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, а после купирования всех симптомов шока – в терапевтическое отделение с последующей выпиской при полном выздоровлении. Челюстно-лицевым хирургом было рекомендовано обследование в отделении аллергологии и иммунологии с целью определения причины АФ и выбора безопасных для пациента препаратов. Среди предпочтительных АБ были указаны ЦС III поколения на основании локального протокола периоперационной антибиотикопрофилактики стационара, где пациенту предстояла операция. В отделение аллергологии и иммунологии ГКБ № 10 г. Иркутска пациент поступил 25.03.2024.

#### *Дополнительные данные анамнеза*

В дошкольном возрасте пациент рос и развивался без особенностей. В возрасте 8 лет лечился по поводу остеомиелита правой плечевой кости. Медицинские документы не сохранились, сведений о проводимой антибактериальной терапии нет. Вводился ли в прошлом цефтриаксон, другие ЦС или какие-либо иные β-лактамы – не известно. Со слов пациента, ранее неблагоприятных реакций на ЛС не было, в том числе на лидокаин, который применялся для местной анестезии при лечении зубов.

Респираторные инфекции отмечаются очень редко с выздоровлением в течение нескольких дней без лечения. Личный анамнез по атопии не отягощен.

#### **Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования**

Данные объективного статуса свидетельствовали об отсутствии противопоказаний для аллергодиагностики с ЛС: общее состояние удовлетворительное, признаков инфекционных заболеваний нет, температура тела 36,7 °С, сатурация 98 %, АД 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 62 в минуту. Физикальное обследование по органам и системам нарушений не выявило. В общем и биохимическом анализах крови и анализе мочи – без отклонений от референсных значений. При электрокардиографии патологии, являющейся препятствием для лекарственных проб, не обнаружено. Препаратов, которые бы могли повлиять на результаты кожных тестов, не принимал.

#### **Аллергологическое тестирование**

После получения от пациента информированного добровольного согласия проведены кожные пробы с ЛС и ДПТ в соответствии с современными рекомендациями [4, 11–14]. Выполнен также ТУ с основными атопическими аэроаллергенами.

Пациенту 25.03.2024 на волярной поверхности правого предплечья выполнен ТУ с аэроаллергенами, результат отрицательный. В этот же день через 2 ч на левом предплечье выполнен ТУ с цефтриаксоном, результат положительный (рис. 1): волдырь диаметром 10 мм с псевдоподией, эритема диаметром 30 мм, локальный зуд. Общих симптомов не было, АД не снижалось, сатурация 98 %. 26.03.2024 проведены пробы с лидокаином: в итоге результаты ТУ, ВТ и ДПТ были отрицательными.

*Таким образом было доказано, что АФ 18.01.2024 развилась в результате аллергии на цефтриаксон.*

Для исключения скрытой сенсибилизации пациента к другим β-лактамам вследствие возможного перекрестного реагирования применено тестирование с несколькими ЦС, а также с амоксициллином и амоксициллином/клавулановой кислотой.

Значительное количество проб с АБ, проведенных пациенту, связано с несколькими обстоятельствами. Принимая во внимание остеомиелит в анамнезе и отсутствие сведений об

АБ, которые применялись в 2007 г., не исключалось, что его лечили цефтриаксоном или другими ЦС, или пенициллинами, или другими  $\beta$ -лактамами, поэтому перекрестная сенсibilизация могла сохраниться до настоящего времени. Получив положительные результаты ТУ с цефтриаксоном, далее с целью определения, с какой детерминантой в молекуле цефтриаксона связана аллергия, выполнили пробы с цефотаксимом и цефепимом (у всех трех ЛС идентичные R1-цепи и отличающиеся R2-цепи). В итоге результаты ТУ, ВТ (рис. 2) и ДПТ с ними были отрицательными, как и с цефуроскимом, у которого в сравнении с цефтриаксоном, цефотаксимом и цефепимом нет полного сходства в структуре R1-цепи, а R2 другого строения (рис. 3).

Отрицательные результаты кожных и провокационных тестов с АБ разной структуры позволили с большой долей уверенности сделать заключение, что у пациента в настоящее время наблюдается моноаллергия на цефтриаксон и она обусловлена антигенной детерминантой боковой цепи R2, отличающейся от таковой у цефотаксима, цефепима и цефуроскима. О том, что аллергия на цефтриаксон не связана с сенсibilизацией к  $\beta$ -лактаманному кольцу, свидетельствуют отрицательные результаты ТУ и ДПТ с амоксициллином, а также ТУ (рис. 4) и ДПТ с амоксициллином/клавулановой кислотой.

Следует отметить, что на основании современных рекомендаций ВТ проводился только с теми ЛС, которые присутствуют в виде официальных стерильных растворов для инъекций [12, 13, 16]. Для ТУ возможно применение жидкостей для перорального приема, если данное ЛС не представлено в форме для парентерального введения [16]. В нашем случае для ТУ с цефуроскимом использовался препарат Зиннат, с амоксициллином – Флемоксин Солютаб.

В целях безопасности пациента, перенесшего АФ, рекомендуется начинать ДПТ с низких доз и перорального пути введения как более безопасного вследствие замедленного всасывания ЛС и, соответственно, отсроченного и менее тяжелого развития возможной реакции. Однако если предполагаемое ЛС-аллерген применялось раньше и будет использоваться в дальнейшем парентерально, то заканчивают ДПТ в максимально приближенных условиях к естественной экспозиции [12–15]. Временные интервалы при наращивании концентрации ЛС, как при кожном, так и провокационном тестировании, в нашем случае составляли 30 мин при диагностике ЛГЧ к лидокаину и 60 мин – в пробах с АБ.

Исследуемые препараты, их лекарственные формы, виды проб и общая оценка результатов кожных и провокационных тестов представлены в табл. 1.

Учитывая клиническую картину реакции ЛГЧ и результаты специфического обследования, поставлен основной диагноз: анафилактический шок в анамнезе; аллергия на цефтриаксон.

#### **Исход и результаты последующего наблюдения**

Наблюдение в течение 2 сут после окончания тестирования не выявило каких-либо отклонений в состоянии пациента.

*Даны рекомендации по исключению цефтриаксона для последующего применения.* Сделано заключение, что на момент выписки из стационара 05.04.2024 у пациента Т. риск АФ и других аллергических реакций не выше, чем в общей популяции, при введении таких  $\beta$ -лактамов, как амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, ЦС цефуроским и цефазолин (с отличающимися боковыми цепями R1 и R2 от цефтриаксона). Очень низкий риск АФ и других аллергических реакций при введении цефепима и цефотаксима (идентичные с цефтриаксоном R1-цепи, но отличающиеся R2-цепи и отрицательные результаты кожных и провокационных тестов). Аллергия к карбапенемам и монобактамам маловероятна, так как не обнаружено сенсibilизации к другим ЛС, в структуре которых присутствует  $\beta$ -лактаманное кольцо.

При необходимости антибактериальной терапии в будущем возможно также использование АБ других групп: макролидов, фторхинолонов, ванкомицина, линкосамидов, тетрациклинов, аминогликозидов (по показаниям, в зависимости от микробного спектра и чувствительности).

Местные анестетики из группы амидов (лидокаин, артикаин, бупивакаин, мепивакаин и др.) не противопоказаны.

Пациенту назначена плановая госпитализация в клинику челюстно-лицевой хирургии в мае, но в связи с особенностями его профессии (десантник-пожарный в авиационной охране лесов) и невозможностью отсутствия на работе в весенне-летний период операция отложена до осени. Для предоперационной антибиотикопрофилактики рекомендовано применение амоксициллина/клавуланата, или цефуроксима, или цефазолина как предпочтительных в данном случае препаратов при планируемом типе хирургического вмешательства в соответствии с клиническими рекомендациями [7].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Цефтриаксон – ЦС III поколения – является одним из наиболее часто назначаемых АБ в РФ [7] и одновременно ведущей причиной АФ, в том числе фатальной, по данным Национального исследования [3]. В других странах также наблюдается зависимость частоты развития аллергии к определенным  $\beta$ -лактамам от интенсивности их применения. Например, в Европе и США цефазолин и амоксициллин оказались лидерами этиологии ПАФ вследствие преобладающего использования для периоперационной антибиотикопрофилактики [4, 5]. Однако, несмотря на высокий сенсибилизирующий потенциал  $\beta$ -лактамов, они остаются АБ первого выбора в периоперационном периоде, так как успешно справляются с задачей антибиотикопрофилактики, быстро создавая терапевтические (бактерицидные) концентрации в тканях, подвергающихся бактериальной контаминации. Что касается ЦС, то в целом АБ этого класса относятся к самым часто применяемым ЛС не только для профилактики, но и для лечения инфекций легких, кожи и мягких тканей, что объясняется их широким спектром действия, а также низкой токсичностью [7, 11, 19].

Проведенное нашему пациенту специфическое обследование с «подозреваемыми» ЛС выявило аллергию на цефтриаксон и исключило ЛГЧ к лидокаину, в том числе с помощью ДПТ (см. табл. 1). Следует отметить, что в последние годы мы наблюдали ряд аналогичных случаев (когда АФ развилась после введения смеси цефтриаксона с лидокаином) и во всех подобных ситуациях удавалось подтвердить, что причиной немедленной ЛГЧ служил цефтриаксон. Известно, что отмечается гипердиагностика АФ, обусловленной местными анестетиками, когда за немедленную ЛГЧ принимается фармакологическое побочное действие этого класса ЛС, что подчеркивается в международных документах и обсуждается авторами публикации результатов анализа Национальной базы данных фармаконадзора РФ [3, 11].

Отрицательные результаты тестов с амоксициллином и амоксициллином/клавулановой кислотой подтвердили отсутствие аллергии на  $\beta$ -лактамное кольцо и антигенную детерминанту боковой цепи R1. Отрицательные результаты кожных и провокационных проб с цефотаксимом, цефепимом, цефуроксимом, амоксициллином и амоксициллином/клавулановой кислотой позволили также сделать заключение о чрезвычайно низкой вероятности развития АФ при лечении карбапенемами и азтреонамом. В настоящее время такой практический подход к оценке возможной перекрестной реактивности рекомендуется как наиболее предпочтительный для избегания неоправданного запрета всех  $\beta$ -лактамов при выявленной аллергии к какому-либо одному из них [11, 14, 17].

Более сложной была интерпретация отрицательных результатов тестов с различными ЦС после доказанной аллергии на цефтриаксон у нашего пациента. Мы предполагали

возможность положительных результатов ТУ с цефотаксимом и цефепимом на основании данных литературы и нашего предшествующего опыта диагностики немедленной ЛГЧ к цефтриаксону с последующим определением круга перекрестно реагирующих с ним ЦС. Однако в данном случае мы не обнаружили типичных перекрестных реакций, что требует обсуждения.

Хотя аллергенные детерминанты ЦС недостаточно изучены, однако постулируется, что основным индуктором IgE-опосредованных реакций являются R1-цепи [11, 17–19]. Одним из доказательств служит тот факт, что при немедленной ЛГЧ преобладает перекрестная реактивность между ЦС с идентичными боковыми R1-цепями. В настоящее время для практических целей разрабатываются таблицы (схемы) выбора наиболее безопасных β-лактамов, одна из последних версий, касающаяся ЦС, представлена в обновленных международных клинических рекомендациях (табл. 2) [11]. Из табл. 2, а также рис. 3 следует, что у цефтриаксона, цефотаксима и цефепима полностью идентичное строение R1-цепи. В ряде исследований, цитируемых в обзоре С. Caruso и соавт., получены данные о превалировании положительных результатов кожных тестов с ЦС с идентичными R1-цепями, если к одному из них была аллергия в анамнезе [17]. Описан также случай фатальной АФ после введения цефтриаксона пациенту, ранее сенсибилизированному к цефепиму [19].

Однако появились отдельные сообщения об отсутствии перекрестной реактивности, несмотря на полную идентичность строения R1-цепи «виновного» ЦС и других представителей этой группы, как при немедленной, так и замедленной ЛГЧ [17–20]. Существуют разные интерпретации этого явления. Так, стало известно, что детерминантой может быть не R1-, а в некоторых случаях R2-цепь молекулы [11, 17–19]. Если обратиться к табл. 2, то легко заметить, что в группе ЦС с идентичными R2-цепями отсутствует цефтриаксон. На рис. 3 хорошо видны кардинальные различия в строении R2-цепи цефтриаксона, цефотаксима и цефепима.

Кроме того, в некоторых исследованиях показано, что в идентичных R1-цепях есть небольшие химические фрагменты с высокой активностью, например «группа метоксиимино», а также структуры со стереоизомеризмом, которые в клинических условиях после конъюгации с белком «хозяина» неодинаково распознаются молекулами IgE у разных пациентов [17–19].

Наконец, предполагается, что избирательная аллергия к отдельным ЦС и отсутствие перекрестной сенсибилизации могут быть связаны (в редких случаях) с участием в реакции всей молекулы АБ [17–20].

Возвращаясь к доказательствам ведущей роли структуры боковых цепей в патогенезе немедленной аллергии к ЦС, в качестве яркого примера принято приводить цефазолин. Он имеет уникальные R1- и R2-цепи, отличающиеся от других ЦС, пенициллинов и иных β-лактамов. Не было сообщений о его перекрестных реакциях с другими β-лактамами у пациентов с анамнезом как АФ, так и нетяжелых кожных реакций, вызванных в прошлом пенициллинами и ЦС. И потому считается, что цефазолин в подавляющем большинстве случаев может безопасно применяться в экстренных ситуациях, когда невозможно провести тестирование для подбора АБ больному с немедленной аллергией на известный β-лактама [5, 11]. Однако надо иметь в виду, что сам цефазолин способен быть первичным сенсибилизатором и индуцировать АФ и другие проявления ЛГЧ у пациента, не имевшего прежде реакций на ЛС [4, 5]. При этом аллергия на цефазолин является избирательной, т. е. в дальнейшем наблюдается толерантность к другим ЦС вследствие различий в строении боковых цепей [17].

Таким образом, сопоставляя данные литературы и полученные результаты специфической диагностики, мы полагаем, что у пациента Т. моноаллергия на цефтриаксон может быть объяснена тем, что в роли антигенной детерминанты выступала боковая цепь R2.

Примененные схемы специфической диагностики у нашего пациента требуют уточнения некоторых деталей. При интерпретации кожных и провокационных тестов мы опирались на данные, что отрицательная прогностическая ценность кожных проб с ЦС при проведении обследования не позднее 6 мес после перенесенной АФ составляет около 82 %. Если далее выполняется ДПТ и он отрицателен, то прогностическая ценность на момент обследования достигает 94 % [11, 19]. Другими словами, в таком случае вероятность развития АФ в условиях реального лечения является очень низкой. Учитывая отрицательные результаты ТУ, ВТ и ДПТ с цефотаксимом и цефепимом, они не были включены в список запрещенных ЛС пациенту Т., несмотря на идентичные с цефтриаксоном R1-цепи.

До настоящего времени не выработан единый подход к проведению ДПТ при немедленной ЛГЧ как в отношении начальной безопасной дозы и величины «шага» ее наращивания, так и в определении конечной провокационной дозы: 1) она должна быть равна 100 % разовой терапевтической дозы или 2) к моменту окончания провокации доза должна в сумме составлять 100 % [11, 14]. В международных (преимущественно североамериканских) рекомендациях после отрицательных кожных тестов допускается быстрая двухступенчатая лекарственная проба: применение сначала 10-25 % дозы испытуемого ЛС и в случае отсутствия реакции через 30–60 мин – 100 % дозы [11]. Европейский подход более осторожен, в качестве примера можно привести 3 схемы ДПТ при немедленной ЛГЧ:

1 % → 10 % → 40 % → 49 % разовой дозы,

*или* 1 % → 5 % → 15 % → 30 % → 49 % разовой дозы,

*или* 0,01 % → 0,1 % → 1 % → 10 % → 100 % разовой дозы.

Первые 2 рекомендуются в качестве стандартных вариантов, а 3-я используется более редко у пациентов с тяжелой АФ в анамнезе. Время оценки после каждого шага во всех схемах составляет 30–60 мин [14]. При тестировании пациента Т. мы ориентировались на 3-ю схему.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

$\beta$ -лактамы являются ведущим этиологическим фактором лекарственной АФ, в том числе и периоперационной, что в дальнейшем требует от врача принятия сложного решения о выборе ЛС для антимикробной профилактики при хирургических вмешательствах и терапии бактериальных инфекций. ЦС, и особенно цефтриаксон, в РФ входят в число лидеров как по частоте назначения разными специалистами, так и среди причин АФ и летальности, связанной с ней. При этом первенство использования ЦС в различных областях медицины объясняется их безусловными достоинствами: широким спектром действия, быстрым достижением терапевтических (бактерицидных) концентраций в тканях, а также низкой токсичностью и невысокой стоимостью.

В настоящее время существует значительный объем данных, свидетельствующих, что  $\beta$ -лактаманное кольцо индуцирует аллергию и перекрестные реакции между ЦС и другими  $\beta$ -лактамами у небольшого числа пациентов. В современных позиционных документах при немедленной ЛГЧ рекомендуется кожное тестирование с несколькими  $\beta$ -лактамами, различающимися строением боковых цепей R1 и R2 с «виновным» ЛС. Затем при отрицательных результатах следует выполнять ДПТ, и если он отрицательный, то признать возможность назначения «испытуемого» ЛС, так как при IgE-опосредованной аллергии кожные и провокационные пробы с  $\beta$ -лактамами обладают высокой прогностической ценностью.

Интенсивное изучение перекрестной реактивности ЦС показало, что, несмотря на преобладание в роли антигенной детерминанты боковой цепи R1, в ряде случаев цепь R2 может быть иммунологически активной и индуцировать IgE-опосредованную

сенсibilизацию, в том числе с развитием моноаллергии только на один препарат. Представленный клинический пример служит иллюстрацией, подтверждающей возможность подобной ситуации.

Специфическое обследование нашего пациента с разными необходимыми ЛС позволило исключить ЛГЧ к лидокаину, доказать аллергию на цефтриаксон и очертить круг безопасных β-лактамов для периоперационной антибиотикопрофилактики и терапии бактериальных инфекций в случае их возникновения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: И.И. Воржева – поиск и анализ литературы по теме публикации, написание и редактирование текста статьи, наблюдение за лечебно-диагностическим процессом, отбор иллюстраций; И.В. Барахтенко, А.С. Карпова – курация пациента, поиск и анализ литературы по теме публикации, отбор иллюстраций.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент добровольно подписал информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.I. Vorzheva – search and analysis of literature on the topic of publication, writing the text of the article, editing the text of the article, supervision of the medical and diagnostic process, selection of illustrations; I.V. Barachtenko, A.S. Karpova – curation, search and analysis of literature on the topic of publication, selection of illustrations.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torres M.J., Dona I. Drug hypersensitivity: Past, present and future // Allergy. 2024. Vol. 79, N 3. P. 549–551. doi: 10.1111/all.16050
2. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Лекарственная анафилаксия: распространенность, факторы риска, триггеры // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № 1. С. 23–31. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.002
3. Butranova O., Zyryanov S., Gorbacheva A., et al. Drug-Induced Anaphylaxis: National Database Analysis // Pharmaceuticals (Basel). 2024. Vol. 17, N 1. P. 90. doi: 10.3390/ph17010090

4. Garvey L.H., Ebo D.G., Mertes P.M., et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 10. P. 1872–1884. doi: 10.1111/all.13820
5. Schroeder M.J., Kraft C.T., Janis J.E., Kraft M.T. Diagnosis and Treatment of Perioperative Allergic Complications: A Practical Review // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024. Vol. 12, N 4. P. e5734. doi: 10.1097/GOX.0000000000005734
6. Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Рахимова О.Ю. Структура немедленных реакций гиперчувствительности на лекарственные средства в периоперационном периоде: клиническая характеристика, диагностика и оценка рисков // *Российский аллергологический журнал*. 2014. № 6. С. 9–19.
7. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М., 2018. С. 1–156.
8. Власова А.В., Смирнова Е.В. Теновская Т.А., и др. Протокол периоперационной и постэкспозиционной антибиотикопрофилактики в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» // *Здоровье мегаполиса*. 2021. Т. 2, № 2. С. 46–64. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2;46-64
9. Аксельрод Б.А., Меньших Н.В., Дымова О.В., и др. Интраоперационные реакции гиперчувствительности немедленного типа у кардиохирургических пациентов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019. Т. 12, № 6, С. 550–556. doi: 10.17116/kardio201912061550
10. Храпов К.Н., Хряпа А.А., Вартанова И.В., и др. Клинический случай развития анафилактического шока после индукции анестезии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 18, № 2. С. 85–96. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-85-96
11. Khan D.A., Banerji A., Blumenthal K.G., et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 150, N 6. P.1333–1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028
12. Себекина О.В., Передкова Е.В., Воржева И.И. Современные методы диагностики аллергических заболеваний. Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Н.М. Ненашевой, Б.А. Черняка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С.16–113.
13. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Романова Т.С. Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии. ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА РФ, 2022. 33 с. Режим доступа: [http://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/717.html](http://raaci.ru/education/clinic_recomendations/717.html). Ссылка активна на 14.05.2024.
14. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1300–1315. doi: 10.1111/all.14122
15. Barbaud A., Garvey L.H., Torres M., et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing // *Allergy*. 2024. Vol. 79, N 3. P. 565–579. doi: 10.1111/all.15996
16. Barbaud A., Castagna J., Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update // *Contact Dermatitis*. 2022. Vol. 86, N 5. P.:344–356. doi: 10.1111/cod.14063
17. Caruso C., Valluzzi R.L., Colantuono S., et al. beta-Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic // *J Asthma Allergy*. 2021. Vol. 14. P. 31–46. doi: 10.2147/JAA.S242061
18. Baldo B.A., Pham N.H. Allergenic significance of cephalosporin side chains // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1426–1428. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.051

19. D'Errico S., Frati P., Zanon M., et al. Cephalosporins' Cross-Reactivity and the High Degree of Required Knowledge. Case Report and Review of the Literature // *Antibiotics (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 5. P. 209. doi: 10.3390/antibiotics9050209
20. Шубина А.С., Мясникова Т.Н., Фролов Е.А., и др. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на прием цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 410–420. doi: 10.36691/RJA1563

## REFERENCES

1. Torres MJ, Dona I. Drug hypersensitivity: Past, present and future. *Allergy*. 2024;79(3):549–551. doi: 10.1111/all.16050
2. Esakova NV, Pampura AN. Drug-induced anaphylaxis: prevalence, risk factors, triggers. *Russ J Allergy*. 2020;17(1):23–31. (In Russ). doi: [10.36691/RAJ.2020.17.1.002](https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.002).
3. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, et al. Drug-Induced Anaphylaxis: National Database Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(1):90. doi: 10.3390/ph17010090
4. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74(10):1872–1884. doi: 10.1111/all.13820
5. Schroeder MJ, Kraft CT, Janis JE, Kraft MT. Diagnosis and Treatment of Perioperative Allergic Complications: A Practical Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12(4):e5734. doi: 10.1097/GOX.0000000000005734
6. Zhukova DG, Fedenko ES, Yudin AA, Rakhimova OY. The structure of immediate hypersensitivity reactions to drugs in the perioperative period: clinical characteristics, diagnosis and risk assessment. *Russ J Allergy*. 2014;(6): 9–19. (In Russ).
7. Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN. Programma SKAT (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. Moscow, 2018. Pp. 1–156. (In Russ).
8. Vlasova AV, Smirnova EV, Tenovskaya TA, et al. Protocol for Perioperative and Post-exposure Antibiotic Prophylaxis at the State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children’s City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”. *City Healthcare*. 2021;2(2):46–64. (In Russ). doi: 10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2;46-64
9. Akselrod BA, Menshikh NV, Dymova OV, et al. Intraoperative immediate hypersensitivity reactions in cardiac surgery. *Russ J Cardiol Cardiovasc Surg*. 2019;12(6):550–556. (In Russ). doi: 10.17116/kardio201912061550.
10. Khrapov KN, Khryapa AA, Vartanova IV, et al. A clinical case of anaphylactic shock development after anesthesia induction. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(2):85–96. (In Russ). doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-85-96
11. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1333–1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028
12. Sebekina OV, Peredkova EV, Vorzheva II. Modern methods of diagnosing allergic diseases. In: Nenasheva NM, Chernyak BA, ed. *Clinical Allergology. Guidelines for practitioners*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. Pp. 16–113. (In Russ).
13. Ilyina NI, Latysheva TV, Myasnikova TN, Romanova TS. *Guidelines for the diagnosis of drug allergies*. 2022. (In Russ). Available at: [http://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/717.html](http://raaci.ru/education/clinic_recomendations/717.html). Accessed: 14.05.2024.
14. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300–1315. doi: 10.1111/all.14122

15. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565–579. doi: 10.1111/all.15996
16. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):344–356. doi: 10.1111/cod.14063
17. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, et al. beta-Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*. 2021;14:31–46. doi: 10.2147/JAA.S242061
18. Baldo BA, Pham NH. Allergenic significance of cephalosporin side chains. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1426–1428. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.051
19. D'Errico S, Frati P, Zanon M, et al. Cephalosporins' Cross-Reactivity and the High Degree of Required Knowledge. Case Report and Review of the Literature. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5):209. doi: 10.3390/antibiotics9050209
20. Shubina AS, Myasnikova TN, Frolov EA, et al. Ceftriaxone induced fixed drug eruption in patient with common variable immunodeficiency. *Russ J Allergy*. 2022;19(3):410–420. Doi: 10.36691/RJA1563

#### Об авторах/ AUTORS' INFO

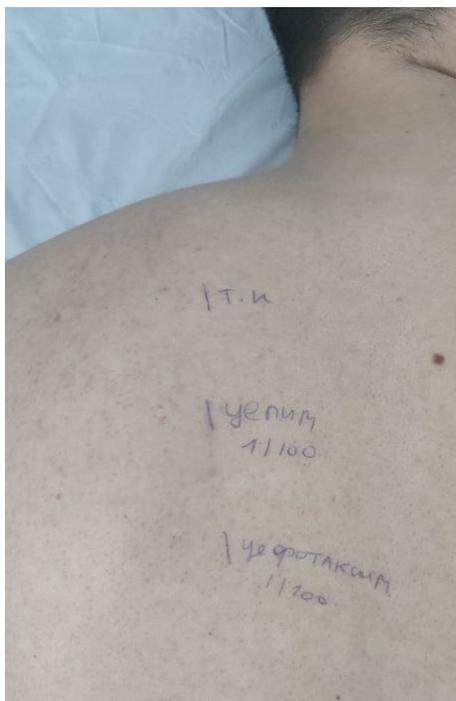
<p><b>* Воржева Ирина Ивановна</b>, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100; ORCID: 0000-0002-9405-854X; eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com</p>	<p><b>* Irina I. Vorzheva</b>, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: 100, microdistrict Yubilejnyi, 664079 Irkutsk, Russia; ORCID: 0000-0002-9405-854X; eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com</p>
<p><b>Бархатенко Ирина Владимировна</b>; ORCID: 0009-0008-7585-8948; e-mail: irina.barachtenko2011@gmail.com</p>	<p><b>Irina V. Barachtenko</b>, MD; ORCID: 0009-0008-7585-8948; e-mail: irina.barachtenko2011@gmail.com</p>
<p><b>Карпова Алена Сергеевна</b>; ORCID: 0009-0005-2880-526X; e-mail: alena_myacheva@mail.ru</p>	<p><b>Alena S. Karpova</b>, MD; ORCID: 0009-0005-2880-526X; e-mail: alena_myacheva@mail.ru</p>
<p>* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author</p>	

Accepted for publication



**Рис. 1.** Положительный результат теста уколом с цефтриаксоном: волдырь диаметром 10 мм с псевдоподией, эритема диаметром 30 мм, локальный зуд. Концентрация цефтриаксона 2 мг/мл. Оценка через 20 мин.

**Fig. 1.** Positive prick test with ceftriaxone: a weal with a diameter of 10 mm with a pseudopodium, erythema with a diameter of 30 mm, local itching. The concentration of ceftriaxone is 2 mg/mL. Evaluation after 20 minutes.

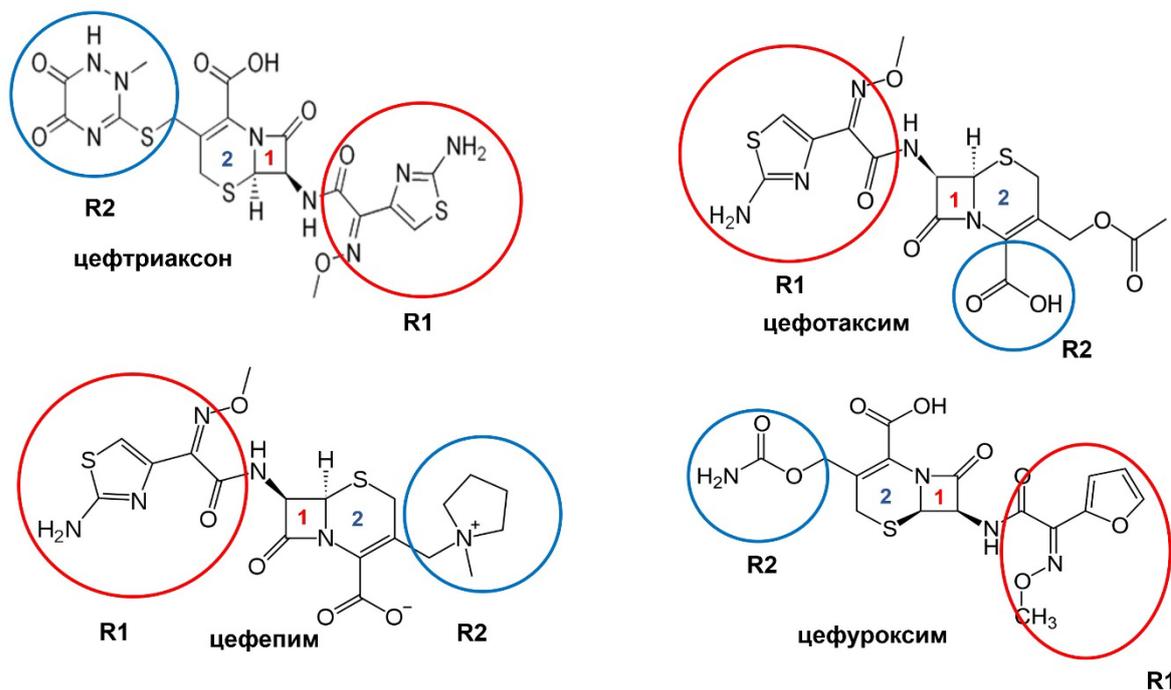


**Рис. 2.** Отрицательный результат внутрикожного теста с цефепимом и цефотаксимом в разведении 1:100 (концентрация антибиотиков 1 мг/мл). Оценка через 20 мин.

Примечание: т. к. – тест-контроль.

**Fig. 2.** Negative intradermal test with cefepime and cefotaxime at a dilution of 1/100 (antibiotic concentration 1 mg/mL). Evaluation after 20 minutes.

Note: c. t. – control test.

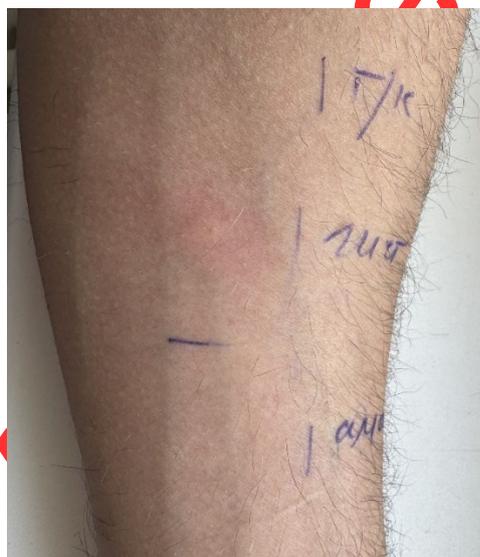


Цефтриаксон    Цефотаксим    Цефепим    Цефуроксим  
 Ceftriaxone    Cefotaxime    Cefepime    Cefuroxime

**Рис. 3.** Структурные формулы цефтриаксона, цефотаксима, цефепима, цефуроксима: 1 – β-лактамное кольцо; 2 – дигидротиазиновое кольцо. Боковая цепь R1 – в красном овале, боковая цепь R2 – в синем овале. Иллюстрации структурных формул цефалоспоринов адаптированы из: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 14.05.2024).

**Fig. 3.** Structural formulas of ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, cefuroxime: 1 – beta-lactam ring; 2 – dihydrothiazine ring; side chain R1 – in the red oval, side chain R2 – in the blue oval.

Note. Illustrations of the structural formulas of cephalosporins adapted from: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed: 14.05.2024).



На рис. 3 (для верстки)

R2 R1

Цефтриаксон Цефотаксим Цефепим Цефуросим

Ceftriaxone Cefotaxime Cefepime Cefuroxime

**Рис. 4.** Отрицательный результат теста уколом с Амоксиклавом. Концентрация амоксициллина/клавулановой кислоты 10/2 мг/мл. Оценка через 20 мин. Примечание. Амо – Амоксилав; т/к – тест-контроль; гист – гистамин.

**Fig. 4.** Negative prick test with Amoxiclav. The concentration of amoxicillin/clavulanic acid is 10/2 mg/mL, respectively. Evaluation after 20 minutes.

Note. Amo – Amoxiclav; c/t – control test; hist – histamine.

**Таблица 1.** Исследуемые препараты, их лекарственные формы, использованные концентрации/дозы и общая оценка результатов кожных и провокационных тестов

**Table 1.** Study drugs, their pharmaceutical forms, concentrations/doses used, and overall assessment of the results of skin and provocation tests

Исследуемый препарат Дата тестирования	Лекарственная форма для пробы	Вид пробы	Концентрация/доза препарата	Результат
Цефтриаксон 25.03.2024	Раствор для в/в и в/м введения	ТУ	2 мг/мл 1 капля	Положительный
Лидокаин 26.03.2024	Раствор для инъекций	ТУ ВТ	20 мг/мл 1 капля 0,2 мг/мл 0,02 мл	Отрицательный -<<-
Лидокаин 26.03.2024	Раствор для инъекций	ДПТ Подкожный	0,2 мг/мл 0,1 мл 2 мг/мл 0,1 мл 20 мг/мл 0,1 мл 20 мг/мл 1 мл	Отрицательный -<<- -<<- -<<-
Цефотаксим 27.03.2024	Раствор для в/в и в/м введения	ТУ ВТ ВТ ВТ	2 мг/мл 1 капля 0,01 мг/мл 0,02 мл 0,1 мг/мл 0,02 мл 1 мг/мл 0,02 мл	Отрицательный -<<- -<<- -<<-
Цефотаксим 28.03.2024	Раствор для в/в и в/м введения	ДПТ в/м	1 мг/мл 0,1 мл 10 мг/мл 0,1 мл 100 мг/мл 0,1 мл 100 мг/мл 5,0 мл	Отрицательный -<<- -<<- -<<-
Цефепим 27.03.2024	Раствор для в/в и в/м введения	ТУ ВТ ВТ	2 мг/мл 1 капля 0,01 мг/мл 0,02 мл 0,1 мг/мл 0,02 мл	Отрицательный -<<- -<<-

		BT	1 мг/мл 0,02 мл	--<<
Цефепим 29.03.2024	Раствор для в/в и в/м введения	ДПТ в/м	1 мг/мл 0,1 мл 10 мг/мл 0,1 мл 100 мг/мл 0,1 мл 100 мг/мл 5,0 мл	Отрицательный --<< --<< --<<
Цефуроским 01.04.2024	Суспензия для приема внутрь	ТУ	2,5 мг/мл 1 капля	Отрицательный
Цефуроским 01.04.2024	Суспензия для приема внутрь	ДПТ пероральный	2,5 мг/мл 1 мл 125/5 мл 1 мл 125/5 мл 10 мл	Отрицательный --<< --<<
Амоксициллин 02.04.2024	Раствор для приема внутрь	ТУ	10 мг/мл 1 капля	Отрицательный
Амоксициллин 02.04.2024	Раствор для приема внутрь	ДПТ Пероральный	10 мг/мл 1 мл 10 мг/мл 10 мл 10 мг/мл 100 мл	Отрицательный --<< --<<
Амоксициллин/ клавуланат 03.04.2024	Раствор для в/в введения	ТУ	10/2 мг/мл 1 капля	Отрицательный
Амоксициллин/ клавуланат 03.04.2024	Раствор для в/в введения	ДПТ в/в	10/2 мг/мл 0,1 мл 100/20 мг/мл 0,1 мл 100/20 мг/мл 1 мл 100/20 мг/мл 10 мл	Отрицательный --<< --<< --<<

**Примечание.** ТУ – тест уколом; BT – внутрикожный тест; ДПТ – дозированный провокационный тест; в/в – внутривенный; в/м – внутримышечный.

**Note.** ТУ – prick test; BT – intradermal test; ДПТ – dosed provocation test; в/м – intramuscular; в/в – intravenous.

**Таблица 2.** Группы β-лактамовых антибиотиков с идентичными боковыми цепями (адаптировано из [11])**Table 2.** Groups of beta-lactam antibiotics with identical side chains (adapted from [11])

R1-идентичные боковые цепи					
Амоксициллин Цефадроксил (I)* Цефпрозил (II)* Цефатризин (I)*	Ампициллин Цефаклор (II)* Цефалексин (I) Цефрадин (I)* Цефалоглицин (I)*	Цефтриаксон (III) Цефотаксим (III) Цефподоксим (III) Цефдиторен (III) Цефепим (IV) Цефтизоксим (III) Цефменоксим (III)*	Цефокситин (II) Цефалоридин (I)* Цефалотин (I)	Цефамандол (II) Цефоницид (II)*	Цефтазидим (III) Азтреонам (монобактам)
R2-идентичные боковые цепи					
Цефалексин (I) Цефадроксил (I)* Цефрадин (I)*	Цефотаксим (III) Цефалотин (I) Цефалоглицин (I)* Цефапирин (I)*	Цефуроксим (II) Цефокситин (II)	Цефотетан (II)* Цефамандол (II) Цефметазол (II)* Цефпирамид (III)*	Цефаклор (II)* Лоракарбеф (II)*	Цефтибутен (III)* Цефтизоксим (III)

**Примечание.** В скобках обозначено поколение цефалоспоринов. \*Препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации.

Антибиотики, перечисленные в одном столбце группы R1 или группы R2, обладают полностью идентичными боковыми цепями, у помещенных в соседние столбцы боковые цепи имеют близкое (сходное) строение, но не абсолютно идентичное [17, 19].

Цефазолин – препарат I поколения, не представлен в таблице, так как в строении его боковых цепей нет сходства с другими β-лактамами.

**Note.** The generation of cephalosporins is indicated in parentheses. \*Drugs not registered in the Russian Federation. Antibiotics listed in one column of group R1 or group R2 have completely identical side chains, while those placed in adjacent columns have side chains that are close (similar) in structure, but not absolutely identical [17, 19]. Cefazolin, a first-generation drug, is not presented in the table, since the structure of its side chains is not similar to other beta-lactams.

Accepted for publication