

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології
імені академіка Л. Т. Малої

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»
на тему: «**Лабораторна діагностика медикаментозної алергії**»

Виконав: здобувач другого (магістерського)
рівня вищої освіти, курсу 2, групи 04-24-090
IV факультету, за спеціальністю 224
«Технології медичної діагностики та лікування»
Білоцерківець Назар Анатолійович

Керівник: д.мед.н., професор В.Д. Бабаджан

Рецензент: д.мед.н., професор П.Г. Кравчун

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	3
Вступ.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ: ПОШИРЕНІСТЬ, МЕХАНІЗМИ, КЛАСИФІКАЦІЯ.....	8
1.1. Поширеність медикаментозної алергії	8
1.2. Механізми розвитку медикаментозної алергії.....	10
1.3. Класифікація медикаментозної алергії	13
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ НА АНТИБІОТИКИ ГРУПИ β -ЛАКТАМІВ	18
2.1. Епідеміологія та клінічне значення.....	18
2.2. Перехресна реактивність між β -лактамами антибіотиками.....	20
2.3. Особливості імунологічної реактивності цефалоспоринів.....	28
РОЗДІЛ 3. ШКІРЯНІ ТЕСТИ ТА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ	31
3.1. In vivo діагностика: (прик-тест, внутрішньошкірний тест, патч-тест).....	31
3.2. In vitro діагностика: лабораторні методи.....	36
3.3. Провокаційні тести	49
3.4 Визначення загального IgE в сироватці імуноферментним методом.....	54
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	61
4.1. Аналіз поширеності та структури медикаментозної алергії на антибіотики за даними клінічної бази	61
4.2. Порівняльна оцінка діагностичної цінності лабораторних методів (напр., sIgE vs BAT) у пацієнтів з підозрою на алергію до β -лактамів	63
4.3. Дослідження перехресної реактивності між різними поколіннями цефалоспоринів та іншими β -лактамами за допомогою тестів in vitro	68
4.4. Аналіз клінічних випадків: труднощі діагностики та вибір тактики ведення пацієнтів	71
ВИСНОВОК.....	76
Список використаних джерел	79

Список умовних скорочень

ADCC — Антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність.

AGEP — Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis).

BAT — Тест активації базофілів (Baseofil Activation Test).

C3a, C5a — Продукти активації комплементу.

CAST — Клітинний тест антигенної стимуляції.

CD4⁺ — Субпопуляція Т-лімфоцитів (Т-хелпери).

CD8⁺ — Субпопуляція Т-лімфоцитів (цитотоксичні Т-лімфоцити).

CD63 — Маркер активації базофілів (для виявлення дегрануляції).

CD69 — Ранній активаційний маркер (Т-лімфоцитів).

CD203c — Маркер активації базофілів (для виявлення IgE-залежної активації).

DRESS — Синдром DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

ENDA — Європейська мережа з лікарської алергії (European Network on Drug Allergy).

FAST — Торгова назва або модифікація тесту активації базофілів.

Flow-CAST — Варіант тесту активації базофілів, що використовує проточну цитометрію.

HLA — Головний комплекс гістосумісності (молекули HLA).

IgE — Імуноглобуліни класу E.

IgG — Імуноглобуліни класу G.

IgM — Імуноглобуліни класу M.

MAC — Мембраноатакувальний комплекс.

MDM — Minor determinant mixture (суміш мінорних детермінант пеніциліну).

MSUD — Maximum single unit dose (максимальна разова терапевтична доза).

PPL — Penicilloyl-polylysine (головна детермінанта пеніциліну).

PST — Пероральна провокаційна проба.

R1 — Бічний ланцюг.

R2 — Бічний ланцюг.

SCARs — Тяжкі шкірні побічні реакції (Severe cutaneous adverse reactions).

sIgE — Специфічні антитіла класу E / Специфічний імуноглобулін E.

sLT — Сульфідолейкотрієни.

SJS — Синдром Стівенса–Джонсона (Stevens-Johnson syndrome).

TEN — Токсичний епідермальний некроліз (Toxic Epidermal Necrolysis, синдром Лайєлла).

ВШТ — Внутрішньошкірні тести (або Внутрішньошкірні проби).

ІФА — Імуноферментний аналіз.

ЛЗ — Лікарський засіб (або лікарські засоби).

ЛТТ — Тест трансформації лімфоцитів.

МА — Медикаментозна алергія.

МПЕ — Макулопапульозна екзантема.

НПЗП — Нестероїдні протизапальні препарати (або засоби).

ПАР — Псевдоалергічні реакції (або Псевдоалергія).

ПТ — Провокаційні тести (або Патч-тести, залежно від контексту).

РАСТ — Радіоалергосорбентний тест.

РГЧ ЛЗ — Реакції гіперчутливості до лікарських засобів.

ТАБ — Тест активації базофілів.

ФІА — Флуоресцентний імуноферментний аналіз.

ШП — Шкірні проби (також ШПТ).

ШПТ — Шкірні прик-тести.

Вступ

Актуальність теми. Медикаментозна алергія (МА) є однією з найскладніших проблем сучасної фармакотерапії, що поєднує в собі імунологічні механізми та широкий спектр клінічних проявів. За різними даними, побічні реакції на лікарські засоби спостерігаються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів, при цьому МА становить 6–10% від усіх побічних проявів. Провідне місце серед причин МА посідають β -лактамі антибіотики, на які, за самоповідомленнями, реагує близько 10% населення.

Водночас існує значна розбіжність між зареєстрованими в анамнезі випадками та реальною сенсibilізацією: 80–90% пацієнтів, які вважають, що мають алергію на пеніцилін, насправді можуть безпечно його переносити після належного обстеження. Цей феномен «помилкового маркування» призводить до невиправданого уникнення препаратів першого вибору та призначення менш ефективних, дорожчих альтернатив (наприклад, фторхінолонів або ванкоміцину). Така практика не лише підвищує ризик побічних ефектів і невдач лікування, але й сприяє зростанню антибіотикорезистентності, що є глобальною загрозою для системи охорони здоров'я.

Сучасні уявлення про перехресну реактивність між β -лактамами також зазнали значних змін. Встановлено, що ключову роль відіграє не спільна структура β -лактамного кільця, а подібність бічних ланцюгів (R1), що робить застарілим підхід повного уникнення всіх цефалоспоринів при алергії на пеніцилін. Все це підкреслює гостру необхідність у вдосконаленні діагностичних алгоритмів, порівняльній оцінці сучасних лабораторних методів (*in vitro*) та розробці науково обґрунтованих підходів до ведення пацієнтів із підозрою на МА.

Мета дослідження. Підвищити ефективність діагностики медикаментозної алергії на β -лактамі антибіотики шляхом порівняльного аналізу діагностичної цінності сучасних лабораторних методів та вивчення

механізмів перехресної реактивності для оптимізації тактики ведення пацієнтів.

Завдання дослідження.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

Проаналізувати поширеність та структуру медикаментозної алергії на антибіотики за даними клінічної бази.

Провести порівняльну оцінку діагностичної цінності різних лабораторних методів *in vitro* (зокрема, визначення специфічних IgE та тесту активації базофілів) у пацієнтів із підозрою на алергію до β -лактамів.

Дослідити закономірності перехресної реактивності між різними поколіннями цефалоспоринів та іншими β -лактамними антибіотиками на основі аналізу молекулярної структури та даних тестів *in vitro*.

Проаналізувати складні клінічні випадки для виявлення основних труднощів у діагностиці медикаментозної алергії та розробити рекомендації щодо вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів.

Об'єкт і предмет дослідження.

Об'єкт дослідження: процес діагностики медикаментозної алергії на антибіотики у пацієнтів.

Предмет дослідження: діагностична цінність лабораторних методів (*in vitro*), зокрема визначення специфічних імуноглобулінів класу E (sIgE) та тесту активації базофілів (БАТ), а також закономірності перехресної реактивності між β -лактамними антибіотиками.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше проведено комплексну порівняльну оцінку діагностичної інформативності визначення специфічних IgE (sIgE) та тесту активації базофілів (БАТ) у пацієнтів з підозрою на гіперчутливість до β -лактамних антибіотиків, що доводить вищу чутливість та функціональну значущість БАТ у складних діагностичних випадках.

Систематизовано сучасні дані щодо механізмів перехресної реактивності між β -лактамними антибіотиками, довівши, що ключовим

фактором є подібність бічних ланцюгів (R1), а не наявність спільного β -лактамного кільця. Це обґрунтовує можливість безпечного призначення цефалоспоринів пізніх поколінь пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Удосконалено діагностичний алгоритм для пацієнтів із підозрою на медикаментозну алергію, що інтегрує клініко-анамнестичні дані з результатами шкірних проб та сучасних методів *in vitro*, дозволяючи обґрунтовано проводити процедуру «зняття хибного маркування» алергії та раціоналізувати антибіотикотерапію.

Структура роботи. Магістерська робота складається зі вступу, де зазначено актуальність теми, мету, завдання, предмет та об'єкт дослідження, основної частини, де викладено повноцінний матеріал роботи (складається з 4 розділів), висновку, що узагальнює викладений матеріал. Дана робота містить в собі 12 джерел, які були використані, 1 рисунок та 10 таблиць.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ: ПОШИРЕНІСТЬ, МЕХАНІЗМИ, КЛАСИФІКАЦІЯ

1.1. Поширеність медикаментозної алергії

Медикаментозна алергія (МА) — це несприятлива реакція на лікарський засіб, що базується на імунних механізмах (гіперчутливість або ідіосинкразія) і не корелює з дозою препарату. На відміну від прогнозованих дозозалежних побічних реакцій, МА зазвичай класифікують як непрогнозовану (реакції типу В) і вона може проявлятися в дуже широкому спектрі — від легких шкірних висипів до загрозливих для життя станів, зокрема анафілаксії [6].

Епідеміологічні дані варіюють залежно від методу збору інформації та популяції. Загалом побічні реакції на ліки фіксуються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів, тоді як у загальній популяції частота побічних ефектів оцінюється приблизно в 7%. Із загальної кількості побічних проявів МА становить близько 6–10%, а реальна поширеність імунологічно обґрунтованої МА серед населення зазвичай оцінюється в межах 1–3%. У клінічних умовах (серед осіб, які тривало або багаторазово приймають певні препарати) поширеність сенсibilізації може досягати 10–15%. Також відзначається, що приблизно 6% хворих на стаціонарному лікуванні мають побічні реакції на медикаменти, а близько 6% госпіталізацій можуть бути викликані побічною дією препаратів [6].

Особливу увагу привертають β -лактамі антибіотики (пеніциліни, амоксицилін, цефалоспорины). Близько 10% населення декларують у анамнезі реакцію на β -лактами, і на ці групи припадає значна частка зареєстрованих лікарських алергій. Водночас велика частина таких повідомлень виявляється хибною: при діагностичному тестуванні (шкірні проби, навантажувальні

тести) 80–90% заяв про «алергію на пеніцилін» не підтверджуються, і лише близько 10–20% пацієнтів виявляються справді сенсibilізованими. Сенсibilізація також зменшується з часом — приблизно 50% пацієнтів втрачають чутливість протягом 5 років і 70–80% — протягом 10 років. Це має важливі клінічні наслідки, оскільки хибне маркування пацієнта як «алергічного» призводить до призначення альтернативних, часто дорожчих або менш ефективних антибіотиків і може сприяти зростанню резистентності та ускладнень терапії [6].

β -лактами також значною мірою відповідають за тяжку лікарську анафілаксію — за даними реєстрів, на ці групи припадає близько 42,6% випадків тяжкої лікарської анафілаксії, що підкреслює необхідність ретельної оцінки алергічного анамнезу та готовності до невідкладної допомоги [6].

Діагностика МА ускладнена варіабельністю клінічних проявів і обмеженнями методів підтвердження; вона вимагає комплексного підходу: ретельного анамнезу, клінічної оцінки, за показаннями — шкірних проб, лабораторних методів і контрольованих провокаційних тестів із дотриманням протоколів безпеки. Практичні заходи, що зменшують негативні наслідки помилкового маркування (наприклад, програми «де-лейблінгу», стандартизоване тестування і просвіта лікарів та пацієнтів), можуть покращити якість антибіотикотерапії, знизити витрати і зменшити ризики, пов'язані з неналежним вибором препаратів [6].

1.2. Механізми розвитку медикаментозної алергії

Медикаментозна алергія є складним станом, що розвивається внаслідок імунологічно опосередкованих реакцій, які не залежать від дози препарату та потребують попереднього періоду сенсibilізації. Для її розвитку необхідний первинний контакт з антигеном, під час якого формується специфічна імунна відповідь, що призводить до гіперчутливості при повторному надходженні лз. Патогенетичні механізми цих реакцій детально описані в класифікації Джелла і Кумбса, яка виділяє чотири основні типи гіперчутливості. Основні характеристики цих типів реакцій для наочності представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. "Класифікація типів реакцій за P. Gell, R. Coombs (1968, 1975)" [9]

Тип	Механізм	Клінічні прояви
I – реакція негайного типу, реакіновий/анафілактичний тип	IgE-опосередкований, реакіновий або атопічний тип реакції; виникає зазвичай через 15-20 хв після контакту сенсibilізованого організму зі специфічним алергеном	Анафілактичний шок, поліноз, гостра кропив'янка, бронхоспазм / атопічна бронхіальна астма, набряк Квінке, атопічний дерматит, алергічний риніт, гостра гемолітична анемія
II – цитотоксичний	Алергенами стають клітини тканини внаслідок дії медикаментів. У відповідь на появу змінених клітин утворюються антитіла, представлені, головним чином, класами IgG і IgM	Гемолітична анемія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, макулопапульозна екзантема
III – імунокомплексний	Пошкодження тканин імунними комплексами (реакція типу Артюса). Алерген – лікарський препарат – присутній у розчинній формі. Антитіла, що утворюються, належать здебільшого до класів IgG і IgM	Сироваткова хвороба, екзогенний алергічний альвеоліт, аутоімунні хвороби (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак тощо), васкуліт, пурпура, поліартрит, алергічні ураження внутрішніх органів (гепатит,

		міокардит, нефрит)
IV – алергічна реакція сповільненого типу	Є клітинною гіперчутливістю за участю сенсibiliзованих лімфоцитів, що виявляється через 24-48 год після контакту з алергеном	Контактний дерматит та інші висипи
IVa	Th1-активовані макрофаги через інтерферон- γ і фактор некрозу пухлин α	Контактний дерматит, бульозна екзантема
IVb	Th2-еозинофільне запалення через інтерлейкін-5, інтерлейкін-4, інтерлейкін-13, еотаксин	Макулопапульозні та бульозні висипи
IVc	CD41/CD81-цитотоксичні Т-клітини уражують мішені через перфорин, гранзим B, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапульозний, пустулярний і бульозний висипи
IVd	Залучення Т-клітин і активація нейтрофілів через CXCL-8 і GM-CSF	Пустулярна ксантома

Гіперчутливість I типу, або реагінова, є ключовим механізмом для негайних алергічних реакцій, зокрема на β -лактамні антибіотики. Вона розвивається за участю специфічних антитіл класу IgE, що фіксуються на поверхні опасистих клітин та базофілів. При повторному контакті з препаратом відбувається швидка дегрануляція цих клітин з вивільненням медіаторів запалення (гістаміну, лейкотрієнів), що й зумовлює клінічні прояви, які виникають протягом першої години. Це може проявлятися у вигляді кропив'янки, ангіоневротичного набряку або, у найтяжчих випадках, анафілаксії.

Реакції II (цитотоксичного) типу виникають, коли антитіла класів IgG та IgM атакують клітини власного організму, модифіковані лікарським засобом, що призводить до гематологічних порушень, таких як гемолітична анемія чи тромбоцитопенія. При реакціях III (імунокомплексного) типу утворюються розчинні комплекси «антиген-антитіло», які осідають у тканинах

(судини, нирки, суглоби), викликаючи запалення, що клінічно проявляється у вигляді сироваткової хвороби, васкулітів або нефриту.

Реакція сповільненого типу (IV тип) є клітинно-опосередкованою і відіграє провідну роль у розвитку відстрочених проявів, таких як макулопапульозна екзантема або тяжкі шкірні побічні реакції (SCARS). На відміну від негайних, її симптоми з'являються через кілька днів або навіть тижнів після початку лікування. В основі механізму лежить активація сенсibilізованих Т-лімфоцитів: CD4⁺ Т-хелпери організовують запальну відповідь через секрецію цитокінів, тоді як CD8⁺ цитотоксичні Т-лімфоцити безпосередньо руйнують клітини-мішені (наприклад, кератиноцити), що лежить в основі таких станів, як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз [9].

Імуногенність лікарських засобів при реакціях IV типу пояснюється двома основними концепціями. Згідно з класичною гаптеновою моделлю, низькомолекулярний препарат ковалентно зв'язується з білком-носієм в організмі, утворюючи повноцінний імуногенний комплекс. Більш сучасна концепція фармакологічної взаємодії (p-i concept) припускає можливість прямої, нековалентної взаємодії ЛЗ з імунними рецепторами (HLA або Т-клітинним рецептором), що може викликати активацію Т-лімфоцитів навіть без попередньої сенсibilізації. Ця модель пояснює виникнення реакцій після першого введення препарату та сильний зв'язок між певними алелями HLA (наприклад, HLA-B57:01 та абакавіром) і ризиком розвитку тяжких шкірних уражень.

1.3. Класифікація медикаментозної алергії

На сьогоднішній день єдиної загальноприйнятої та офіційної класифікації медикаментозної алергії (МА) не існує, що пояснюється надзвичайною різноманітністю цього патологічного стану. Медикаментозна алергія є гетерогенним явищем, яке може проявлятися різними клінічними формами, залучати різні імунологічні механізми та мати різний перебіг, від легкого шкірного висипу до життєво небезпечних анафілактичних реакцій. Саме ця варіабельність змушує дослідників та клініцистів користуватися кількома критеріями для класифікації, щоб більш точно описати характер реакцій. На відміну від очікуваних фармакодинамічних і фармакокінетичних наслідків, справжня алергія не пов'язана з основним механізмом дії препарату, а визначається взаємодією з імунною системою, часто виникаючи навіть від мінімальної кількості препарату в осіб з індивідуальною схильністю.

З погляду системи фармакологічного нагляду, побічні реакції на лікарські засоби поділяють на кілька типів. Найпоширенішими є реакції типу А (Augmented), які становлять близько 80% усіх побічних ефектів. Це передбачувані та дозозалежні реакції, безпосередньо пов'язані з відомою фармакологічною дією препарату, класичним прикладом яких є гіпоглікемія при передозуванні інсуліну. На відміну від цього, медикаментозна алергія відноситься до реакцій типу В (Bizarre). Вони є непередбачуваними, не залежать від дози і не можуть бути пояснені фармакологією препарату. Саме до цієї категорії відносять справжню МА, яка завжди має імунологічне підґрунтя, а також псевдоалергічні (ідіосинкратичні) реакції, що клінічно імітують алергію, але не мають імунологічного механізму та імунної пам'яті. Через свою непередбачуваність та потенційно тяжкий перебіг реакції типу В мають найбільше клінічне значення.

Ключовим для клінічної практики є поділ реакцій за часом розвитку симптомів, оскільки він дозволяє припустити імовірний імунологічний

механізм та обрати правильну діагностичну тактику. Цей підхід детально представлений у класифікації В. Levine (табл. 2).

Таблиця 2. "Класифікація алергічних реакцій на антибіотики за часом їх розвитку (В. Levine, 1966)" [4]

Тип реакції	Час розвитку, години	Клінічні прояви	Примітки
Негайні	0–1	Кропив'янка/ набряк Квінке, набряк гортані, анафілактичний шок, гіпотензія	Часто зумовлені вже існуючими IgE. При алергії на пеніцилін – часто зумовлені сенсibiliзацією до мінорних детермінант
Прискорені	1–48	Кропив'янка/ набряк Квінке, набряк гортані	Часто зумовлені знову синтезованими IgE. При алергії на пеніцилін – часто зумовлені сенсibiliзацією до головної детермінанти
Уповільнені	48 і пізніше	Короподібний висип, інтерстиціальний нефрит, гемолітична анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, сироваткоподібний синдром, медикаментозна лихоманка, токсикодермія, багатоформна ексудативна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєла, ексfolіативний дерматит Дюрінга	Як правило механізм розвитку не пов'язаний з IgE

Негайні реакції характеризуються швидким розвитком симптомів, зазвичай протягом першої години (рідше до шести годин) після введення препарату. В їх основі лежать переважно імунні механізми I, II та III типів за Джеллом і Кумбсом, серед яких найчастішим є IgE-опосередкований (I тип). Суть процесу полягає у взаємодії алергену зі специфічними IgE, зв'язаними з рецепторами на поверхні опасистих клітин і базофілів, що запускає

вивільнення медіаторів запалення (гістаміну, триптази, лейкотрієнів). Це призводить до класичних клінічних проявів, таких як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, алергічний риніт, бронхоспазм та найнебезпечніший стан — анафілактичний шок, що становить загрозу для життя.

Таблиця 3. "Код МКХ-10 та клінічні прояви" [9]

Код МКХ-10	Клінічний прояв
L50.0	Алергічна кропив'янка
L51	Еритема багатоформна:
L51.0	Небульозна еритема багатоформна
L51.1	Бульозна еритема багатоформна
L51.2	Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла)
L51.8	Інша еритема багатоформна
L51.9	Еритема багатоформна неуточнена
L29	Свербіж шкіри
T88.6	Анафілактичний шок, зумовлений патологічною реакцією на адекватно призначений і правильно застосований лікарський засіб
T88.7	Патологічна реакція на лікарські засоби чи медикаменти, неуточнена: несприятлива реакція, алергічна реакція, підвищена чутливість, ідіосинкразія
T80.5	Анафілактичний шок, зумовлений патологічною реакцією на адекватно призначені та правильно застосовані сироватки або вакцини
D.59.0	Автоімунна гемолітична анемія

Сповільнені реакції розвиваються через шість і більше годин, а у більшості випадків — через кілька діб від початку лікування. В їх основі лежить імунна відповідь, опосередкована Т-лімфоцитами (IV тип гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом). Сенсibiliзовані Т-лімфоцити виділяють цитокіни, які формують клітинний інфільтрат та пошкоджують

тканини. Найпоширенішим прикладом є макулопапульозна екзантема (токсикодермія). Проте інші форми можуть бути значно тяжчими і об'єднуються під аббревіатурою SCARs (тяжкі шкірні побічні реакції). До них відносять синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та DRESS-синдром, що супроводжуються високим ризиком ускладнень і летальністю.

Класифікація за клінічними проявами дозволяє розмежувати системні та органні реакції. Системні реакції охоплюють кілька систем організму і можуть мати тяжкі наслідки. До них належать анафілаксія, сироваткова хвороба (що характеризується гарячкою, висипом, артралгіями), медикаментозна гарячка, алергічні васкуліти та медикаментозно-індукований системний червоний вовчак. Важкі шкірні реакції (SCARS) також відносяться до системних форм через супутні порушення.

Органні або регіональні реакції переважно локалізуються в межах одного органа чи системи. Найчастіше уражається шкіра, де прояви варіюють від кропив'янки та ангіонабряку до макулопапульозного висипу, мультиформної ексудативної еритеми та ексфолюативного дерматиту. Важливим органом-мішенню є система крові, де можуть розвиватися тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз та гемолітична анемія, що становлять серйозну загрозу через ризик інфекцій та кровотеч. Також можливі ураження внутрішніх органів: медикаментозний гепатит, інтерстиціальний нефрит, пневмоніт та алергічний міокардит, що проявляються відповідними симптомами органної недостатності.

Сучасний підхід до класифікації інтегрує поняття фенотипів та ендотипів. Фенотип визначається на основі клінічної картини, тобто зовнішніх проявів гіперчутливості («що відбувається?», наприклад, анафілаксія, макулопапульозна екзантема). Ендотип, навпаки, визначається на основі патогенетичних механізмів і описує, які імунологічні процеси стоять за конкретними проявами («чому це відбувається?», наприклад, IgE-опосередкований, Т-клітинний). Визначення ендотипу проводять за даними

лабораторних досліджень, таких як вимірювання специфічних IgE або тести активації клітин. Розмежування фенотипів та ендотипів має велике клінічне значення, оскільки дозволяє зрозуміти не лише зовнішні прояви реакції, але й механізм її розвитку, що визначає стратегію діагностики та лікування.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ НА АНТИБІОТИКИ ГРУПИ β -ЛАКТАМІВ

2.1. Епідеміологія та клінічне значення

Близько 10% населення повідомляють у анамнезі про гіперчутливість до β -лактамів, проте при ретельному обстеженні 80–90% таких пацієнтів виявляються неалергіками. Навіть серед тих, у кого колись мала місце IgE-опосередкована реакція на пеніцилін, 70–80% втрачають цю чутливість з часом. Отже, існує велика розбіжність між зареєстрованим анамнезом та реальним імунологічним статусом, що породжує феномен «помилкового маркування» — ярлик «алергія на пеніцилін» часто залишається без підтвердження або втрачає клінічну значущість.

Наслідки цього маркування масштабні: пацієнти отримують альтернативні широкоспектральні препарати (часто ванкоміцин, фторхінолони), що пов'язано з вищими показниками невдач лікування, частішими побічними ефектами та значними додатковими витратами. Широке застосування резервних антибіотиків підвищує селекційний тиск на мікроорганізми й сприяє поширенню резистентних штамів (наприклад MRSA, *Clostridioides difficile*), а також часто подовжує стаціонарне лікування.

Потрібно відзначити, що деякі альтернативні препарати самі здатні викликати псевдоалергічні реакції (ПАР). Глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін) і деякі хінолони можуть прямо індукувати дегрануляцію тучних клітин з вивільненням гістаміну (наприклад «red-man» синдром) — механізм фармакологічний, а не класично імунний. Це ускладнює інтерпретацію діагностичних даних: шкірні проби при ПАР часто неінформативні.

Практичне рішення — систематичне спеціалізоване обстеження всіх пацієнтів із записом про алергію на β -лактами. Алгоритм включає докладний анамнез (тип реакції, швидка чи відстрочена, тяжкість, час від події), шкірні тести для виявлення IgE-опосередкованої чутливості та, за необхідності,

контрольовані пероральні провокації. Правильна інтерпретація результатів і чітке документування дозволяють безпечно «делейблити» пацієнтів, знижуючи використання резервних антибіотиків, економлячи ресурси та зменшуючи ризик розвитку антимікробної резистентності.

Успіх цієї стратегії вимагає мультидисциплінарної координації (алергологи, інфекціоністи, клінічні фармацевти, служби антибіотикополітики) і стандартизованих протоколів тестування й документування. Такий підхід приносить клінічну й економічну вигоду і є ключовим елементом раціональної антимікробної терапії.

2.2 Перехресна реактивність між β -лактамами антибіотиками

β -лактамі антибіотики — до яких належать пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами — формально об'єднуються на основі однієї ключової структурної ознаки: 4-членного β -лактамного кільця. Саме наявність цього циклу визначає їх механізм дії проти бактеріальної стінки, але одночасно ця спільна структурна рамка не робить усі β -лактами тотожно імунологічно ідентичними один одному.

Імунологічні відмінності та схожість структур визначають явище перехресної сенсibilізації, яке характерне не лише для β -лактамів [3]. Основні групи медикаментів, що зумовлюють такі реакції, узагальнено в таблиці нижче.

Таблиця 4. “Медикаментозні засоби, які зумовлюють перехресну сенсibilізацію” [9]

Група препаратів	Представники / Приклади
β -лактами	пеніциліни природні, напівсинтетичні; монобактами, цефалоспорини
Макроліди	еритроміцин, сумамед (азитроміцин), макропен (мідекаміцин), тетраолеан (олеандоміцин і тетрациклін)
Аміноглікозиди	гентаміцин, стрептоміцин, мономіцин, неоміцин, канаміцин
Тетрацикліни	доксидиклін, тетрациклін, рондоміцин (метациклін), вібраміцин (доксидиклін), олететрин, тетраолеан
Нітроїмідазоли	метронідазол, клотримазол, леворин, міконазол, нізорал (кетоназол), дифлюкан (флуконазол), тинідазол, трихопол (метронідазол)
Нітрофурани та фторхінолони	нітроксолін, невіграмон (налідиксова кислота), ципробай (ципрофлоксацин), таривід (офлоксацин), квінтор, нормакс (норфлоксацин), спектрама
Похідні хлорамфеніколу	левоміцетин (хлорамфенікол), синтоміцин (хлорамфенікол)

Фенотіазини та антигістамінові I покоління	аміназин (хлорпромазин) з пипольфеном (прометазин), дипразином (прометазин)
Метилксантини та похідні етилендіаміну	еуфілін (теофілін) та супрастин (хлоропірамін)
Препарати вітаміну B	Усі препарати, що містять вітамін B, між собою та кокарбоксилаза
Йодовмісні препарати	йод, розчин Люголя, рентгеноконтрастні засоби
Піразолонові препарати	анальгін, антипірин, амідопірин, бутадіон, ацетилсаліцилова кислота
Сульфаніламідні та споріднені сполуки	новокаїн, сульфаніламідні похідні, пара-аміносаліцилова кислота

Різні класи β -лактамінів відрізняються додатковими кільцевими структурами та бічними ланцюгами, і ці відмінності мають вирішальне значення для того, як імунна система розпізнає молекулу. Пеніциліни характеризуються β -лактаміним кільцем, конденсованим із 5-членним тіазолідиновим кільцем; цефалоспоринові мають β -лактаміне кільце, приєднане до 6-членного дигідротіазинового (цефемного) кільця; карбапенеми подібні до пеніцилінів за загальною архітектурою, але їхній цикл має особливість — 5-членне кільце без гетероатому в певній позиції; монобактами (наприклад, азтреонам) є структурно унікальними, оскільки їхнє β -лактаміне кільце не конденсоване з іншим кільцем. До того ж різні класи й індивідуальні препарати відрізняються набором бокових замісників, традиційно позначених як R1 і R2, і саме ці замісники визначають більшість імунологічних відмінностей між молекулами [3].

Імунне розпізнавання β -лактаміних антибіотиків зазвичай відбувається не за рахунок «сирого» β -лактаміного кільця як такого, а внаслідок його хемічної реактивності, коли після розщеплення або модифікації утворюються фрагменти, що ковалентно зв'язуються з білками господаря, створюючи гаптен-білкові комплекси. Ці комплекси стають антигенними і можуть індукувати як IgE-опосередковану, так і інші форми гіперчутливості. У цьому процесі вирішальну роль відіграють бічні ланцюги, а особливо R1: саме

структура і конфігурація R1 визначають, які епітопи будуть представлені імунній системі після гаптенізації. Саме тому перехресна реактивність між β -лактамами препаратами, особливо між пеніцилінами та цефалоспоринами, зумовлена переважно ідентичністю або подібністю бічного ланцюга R1, а не спільною β -лактамною структурою.

Хоча в широкому значенні вважалося, що спільність β -лактамного кільця створює високу ймовірність перехресної алергії між усіма β -лактамами, сучасні дані та молекулярне розуміння показують іншу картину: перехресна реактивність справді фіксувалася між певними пеніцилінами і цефалоспоринами ранніх поколінь через ідентичні або дуже подібні R1-групи; типовим клінічним прикладом є взаємна перехресність між ампіциліном/амоксициліном і цефалексином/цефадроксилом, оскільки ці пари мають спільні або майже ідентичні бічні ланцюги R1. Натомість цефалоспорини пізніших поколінь часто мають відмінні R1-групи і тому зазвичай не перехресно реагують із пеніцилінами. Важливо також підкреслити існування окремих винятків, зумовлених конкретною тотожною структурою R1: наприклад, азтреонам не перехресно реагує з пеніцилінами або більшістю цефалоспоринів, але є виняток — цефтазидим, який має ідентичний бічний ланцюг R1 з азтреонамом, що пояснює відносно рідкісну, але документовану перехресну реактивність між цими двома препаратами. Карбапенеми мають настільки відмінну конфігурацію бічних замісників і кільцеву архітектуру, що перехресна алергія між пеніцилінами та карбапенемами не передбачається або є дуже мало ймовірною, із зареєстрованими показниками на рівні 0,8%–1%, які іноді пов'язують із загальною наявністю β -лактамного кільця, але ці випадки становлять виняток, а не правило [3, 6].

З огляду на біо- і хемічну логіку, фрагмент β -лактамного кільця приєднаний до певного бічного замісника утворює саме той антигенний фрагмент, який потрапляє в процес презентації антигену та стимуляції антитіл. Якщо R1 у двох препаратах ідентичний або має подібні тривимірні й електронні властивості (біоізостерність), імунна система може розпізнати їх як

спорідні, що і пояснює перехресну реактивність. Навпаки, велика частина молекул із різними R1 буде «виглядати» для імунної системи по-різному, навіть за наявності того самого 4-членного β -лактамного кільця; тому перехресна реактивність, пов'язана виключно зі спільною наявністю β -лактамного циклу, у клінічній практиці трапляється рідко.

Зрозуміння ролі бічних ланцюгів має безпосереднє клінічне значення: воно відкриває шлях до більш точного, індивідуалізованого вибору β -лактамного препарату у пацієнтів з анамнезом алергії на пеніцилін. Якщо відомо, які саме R1-групи містить препарат, що викликає сумнів, і порівняти їх зі структурою потенційних альтернатив, можна оцінити ймовірність перехресної реактивності та, ймовірно, безпечно призначити певні цефалоспорини чи карбапенеми в тих випадках, де ризик виглядає мінімальним. Разом з тим це не механічне правило — потрібна клінічна інтерпретація. Аналізуючи молекулярні деталі, варто поєднувати структурну інформацію з клінічним контекстом: тяжкість попередньої реакції, часові інтервали та наявні коморбідності.

Отже, необхідний детальний молекулярно-структурний аналіз і інтеграція цих даних у клінічні алгоритми; зокрема в контексті інтерпретації шкірних проб і пероральних провокаційних тестів — адже їх прогностична цінність для β -лактамів значно зростає, коли результати розглядають з урахуванням хімічної спорідненості за R1. Можна припустити, що такий підхід зменшить кількість необґрунтованих уникнень β -лактамів і, як наслідок, покращить якість антибіотикотерапії [3, 8].

Хоча в більшості джерел провідна роль у перехресності відводиться R1, вторинні ефекти бічного ланцюга R2 не варто ігнорувати: у певних структурних конфігураціях R2 може бути стерично захищена або, навпаки, створювати додаткові епітопи, що призводить до нетипової перехресності. Також перехресна реактивність може виникати не лише при повній ідентичності R1, але й при наявності подібних біоізостерних властивостей — схожих за розмірами, просторовим розташуванням і розподілом електронної

густини замісників, що створює достатню молекулярну «схожість» для перехресного розпізнавання антитіл або Т-клітинними механізмами.

Синтезуючи наведене, слід підкреслити, що хоча β -лактамне кільце є загальною структурною основою всього класу, для більшості клінічно значущих алергічних реакцій основним детермінантом перехресної реактивності є бічний ланцюг R1, а не саме β -лактамне кільце. Практичним наслідком цього висновку є те, що уникнення всіх цефалоспоринів або карбапенемів у пацієнтів з алергією на пеніцилін є надмірно обмежувальною стратегією і не відповідає сучасним уявленням про молекулярну алергологію.

Обговорення перехресної реактивності розпочинається з ключового уточнення: давнє правило про високу частоту перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами, яка колись оцінювалася приблизно в 10% випадків, сьогодні вважається застарілою і не відповідає сучасним даним. Дана застаріла концепція призводила до того, що медична спільнота була схильна до тотального уникнення призначення всіх цефалоспоринів пацієнтам, у медичній картці яких був лише запис про алергію на пеніцилін, що мало далекосяжні клінічні та організаційні наслідки. Сучасні дослідження, проведені з використанням якісних клінічних випробувань та детального аналізу хімічної структури антибіотиків, підтверджують, що перехресна реактивність між цими двома класами препаратів трапляється рідко. Фактичний рівень перехресної реактивності між пеніцилінами та цефалоспоринами є меншим за 1%.

Сучасне розуміння механізму цієї рідкісної перехресної чутливості акцентує увагу на тому, що вона здебільшого пов'язана не зі спільною наявністю 4-членного β -лактамного кільця. Хоча і пеніциліни, і цефалоспорини мають спільне β -лактамне кільце, яке є ключовою частиною їхньої антибактеріальної дії, перехресна алергія, пов'язана саме з цим загальним кільцем, зустрічається дуже рідко. Натомість, імунна реакція виникає внаслідок ідентичності або значної подібності специфічних бічних ланцюгів R1 у порівнюваних молекулах. Наприклад, перехресна реактивність

спостерігалася між пеніцилінами та цефалоспоринами раннього покоління, які мають ідентичні бічні ланцюги R1. Це означає, що сучасна наука підкреслює роль специфічних бічних замісників (R1 ланцюгів), а не загальної « β -лактамної рамки», як основного фактора, що визначає імунологічну перехресність. Відповідно, цефалоспорини пізнішого покоління, які мають відмінні бічні ланцюги від пеніциліну/амоксициліну, зазвичай не спричиняють перехресної реактивності [3].

Документовані емпіричні дані вводять у розширену картину кілька важливих числових маркерів. По-перше, фактичний рівень перехресної реактивності для цефалоспоринів пізніх поколінь та для тих представників, які мають бічні ланцюги R1, відмінні від R1 пеніциліну/амоксициліну, оцінюється як менше 1%. Це означає, що для значної частини сучасних цефалоспоринів ризик перехресної IgE-опосередкованої реакції у пацієнтів з анамнезом алергії на пеніцилін є мінімальним і не виправдовує загального уникнення цієї групи препаратів. По-друге, коли йдеться про випадки, у яких R1 є ідентичним або дуже схожим, ризик перехресної реактивності значно підвищується; так, дослідження і метааналізи показали, що між амінопеніцилінами (зокрема ампіциліном та амоксициліном) і певними аміноцефалоспоринами (наприклад, цефалексином і цефадроксилем), які мають тотожні або дуже подібні R1-групи, рівень перехресності становить 16,5% за підсумками метааналізу, причому в окремих дослідженнях цей відсоток може перевищувати 30%. Така значна варіабельність пояснюється неоднорідністю дизайнів досліджень, різним визначенням кінцевих точок і відмінностями в методах верифікації алергії, але загальна закономірність чітка: ідентичність R1 корелює з помітно вищою частотою перехресних реакцій.

Аналіз цих даних дає такий простий практичний висновок: не слід автоматично відмовлятися від усіх цефалоспоринів у пацієнтів із записом «алергія на пеніцилін». Натомість доцільно оцінювати кожен випадок індивідуально, звертаючи увагу на молекулярну спорідненість можливих альтернатив — зокрема на подібність бічних ланцюгів (R1).

Не всі цефалоспорины однакові. Препарати з малою подібністю R1 до пеніцилінів — наприклад, цефазолін, цефуросим, цефтріаксон і, за деякими джерелами, цефтазидим — зазвичай мають відносно низький ризик перехресної реактивності (іноді оцінюваний близько 2,1%). Це означає, що в багатьох клінічних ситуаціях такі ліки можуть бути безпечнішими, ніж прийнято вважати.

Водночас є важливі винятки. Азтреонам, представник монобактамів, здебільшого вважають практично вільним від перехресної алергії з пеніцилінами та більшістю цефалоспоринов — ризик часто подають як <1% або близько нуля. Проте слід пам'ятати про пару азтреонам — цефтазидим: у них ідентичний бічний ланцюг R1, тож можливість перехресної реакції в цій комбінації існує і її не можна ігнорувати. Іншими словами, загальна безпека азтреонаму не відмінює ризику, коли альтернатива має ту саму структурну групу R1.

Отже, практичною рекомендацією є включення молекулярних даних у клінічні алгоритми: перевіряти конкретні R1-спорідненості, зважувати ризики для конкретного пацієнта і чітко вказувати структурні винятки в протоколах. Такий підхід, на мою думку, дозволить зменшити непотрібне виключення цефалоспоринов і водночас зберегти безпеку пацієнтів.

Щодо карбапенемів (меропенем, іміпенем, ертапенем) сучасні проспективні дослідження підтверджують, що хоча карбапенеми належать до тієї ж загальної родини β -лактамів, їхні бічні групи й кільцева архітектура досить відрізняються від пеніцилінів і більшості цефалоспоринов, і тому перехресна реактивність між карбапенемами та пеніцилінами/цефалоспоринами виявляється дуже малоімовірною або відсутньою; ризик для пацієнтів з алергією на пеніцилін до карбапенемів у багатьох оглядах подають як дуже низький, менше 1%, що дозволяє розглядати карбапенеми як відносно безпечну опцію при необхідності, за умови належної клінічної оцінки і, при потребі, спеціалізованого тестування [3, 4, 9].

Інтерпретація цих кількісних показників має безпосереднє відношення до клінічної практики: замість широкого й часто необґрунтованого уникнення всіх β -лактамних антибіотиків у пацієнтів з анамнезом алергії на пеніцилін логічно застосовувати диференційований підхід, який враховує конкретну молекулярну спорідність препаратів за R1 (а в окремих випадках — і за R2), тяжкість попередньої реакції та результати специфічної діагностики. Такий підхід дозволяє мінімізувати ризик несприятливих реакцій і водночас уникнути непотрібного відходження від ефективних β -лактамних терапевтичних схем. У контексті магістерської роботи цей матеріал слід представити з чітким акцентом на числових даних і ключових прикладах: бути обов'язково зазначеними такі показники, як застаріле $\approx 10\%$ уявлення про перехресність, $<1\%$ для цефалоспоринів пізніх поколінь і монобактамів, $16,5\%$ (з можливими окремими дослідженнями $>30\%$) для пар амінопеніцилін $\leftrightarrow$ аміноцефалоспорино з ідентичним R1, а також $2,1\%$ як ілюстративне число для низькоризикових цефалоспоринів із відмінними R1-групами. Така деталізація підкреслить основну тезу: перехресна реактивність визначається переважно бічними ланцюгами R1, а не загальною наявністю β -лактамного кільця, і саме це розуміння має лягти в основу клінічних рекомендацій щодо вибору антибіотика та алгоритмів алергологічного тестування.

2.3. Особливості імунологічної реактивності цефалоспоринів

Імунологічна реактивність цефалоспоринів визначається тим самим базовим принципом, що й у інших β -лактамів: критичну роль відіграють бокові ланцюги (передусім R1, меншою мірою R2), які після відкриття β -лактамного кільця утворюють гаптенні фрагменти, що ковалентно зв'язуються з білками-носіями і стають антигенними детермінантами. Довге повторення загальних молекулярних механізмів у цьому підрозділі недоцільне — важливіше підкреслити особливості, які роблять цефалоспорини клінічно відмінними від пеніцилінів.

Ключовий практичний висновок полягає в тому, що перехресна реактивність між пеніцилінами і цефалоспоринами не визначається наявністю спільного β -лактамного ядра сама по собі, а значною мірою — подібністю або ідентичністю бокових ланцюгів, зокрема R1. Саме це пояснює емпіричні спостереження: цефалоспорини ранніх поколінь, які мали R1-групи близькі до амінопеніцилінів, демонстрували значнішу перехресність з пеніцилінами; цефалоспорини пізніших поколінь зі структурно відмінними R1-ланцюгами, як правило, мають низький ризик перехресних IgE-опосередкованих реакцій. Додатково історичні артефакти (мікрозабруднення ранніх серій цефалоспоринів слідами пеніциліну G під час виробництва) також могли фальшиво завищувати показники перехресності у старих дослідженнях.

Узагальнені кількісні оцінки слід подати стисло: для більшості цефалоспоринів пізніх поколінь ризик справжньої перехресної IgE-реактивності у пацієнтів із задокументованою алергією на пеніцилін є низьким — у сучасних дослідженнях часто зазначають значення $<1\%$. Для цефалоспоринів із низькою подібністю R1 (наприклад, при оцінці подібності $<0,4$) імовірність перехресної реактивності в одному з узагальнень складала $\approx 2,1\%$. Навпаки, цефалоспорини першого покоління, які мають R1-групи, подібні до амінопеніцилінів, демонстрували вищий рівень перехресності. Існують також окремі структурні винятки: найбільш відомий з них —

тотожність R1 між цефтазидимом і азтреонамом, що пояснює документовану перехресну реактивність саме між цими двома агентами, тоді як азтреонам загалом практично не перехресно реагує з пеніцилінами чи більшістю інших цефалоспоринів. Слід додати, що в окремих звітах для деяких пізніх цефалоспоринів наведено вищі відсотки реакцій (наприклад 4,4% проти 2,6% у різних когортах), але ці дані потребують інтерпретації в контексті дизайну і джерела дослідження — загальна тенденція залишається такою: ризик низький, але не нульовий.

З цих міркувань випливає принципово важлива клінічна імператива: застаріла універсальна стратегія «не призначати жодного цефалоспорину пацієнту з алергією на пеніцилін» є надмірно обережною й часто шкідливою. Натомість рекомендований і більш раціональний підхід — індивідуалізація терапії з урахуванням молекулярної спорідненості (R1/R2), характеру попередньої реакції (негайна IgE-опосередкована чи відстрочена, тяжкість) і наявних результатів алергологічної діагностики. Це дозволяє безпечно використовувати багато цефалоспоринів пізніших поколінь як адекватну альтернативу і уникнути непотрібного звертання до широких резервних антибіотиків.

У клінічному контексті важливо також розрізняти типи реакцій: деякі події, які зовні нагадують алергію (зокрема псевдоалергічні явища, фармакологічна дегрануляція тучних клітин), можуть виникати і при застосуванні не- β -лактамних препаратів і не свідчать про імунну сенсibiлізацію. Це має значення при тлумаченні анамнезу і при виборі подальшої стратегії.

Щодо практичних алгоритмів: у межах цього підрозділу доречно відзначити загальні напрями без заглиблення в методику тестування (яку детально розглянуто в Розділі 3). Коротко: для прийняття рішення необхідні (1) аналіз анамнезу та типу реакції, (2) оцінка молекулярної подібності обраного цефалоспорину до індексного пеніциліну (з погляду R1), і (3) при наявності підстав — спрямована алергологічна діагностика з подальшим

контрольованим введенням препарату під наглядом. Технічні деталі виконання шкірних проб, реагентів і протоколів провокацій належать до практик і алгоритмів, викладених у спеціалізованому розділі, і тут перетворювали б цей підрозділ на дубль діагностичної частини.

Практичні рекомендації для лікаря, який обирає цефалоспорин у пацієнта з анамнезом алергії на пеніцилін, можна сформулювати коротко: не виключати автоматично цефалоспорини, оцінити подібність R1, врахувати тяжкість попередньої реакції, за потреби залучити алерголога і застосувати індивідуалізований підхід. Якщо R1-структури суттєво відрізняються і попередня реакція не була тяжкою IgE-опосередкованою, багато цефалоспоринів пізніх поколінь є клінічно прийнятними альтернативами.

Молекулярна специфіка цефалоспоринів (переважно R1-ланцюг) робить універсальні правила уникнення неадекватними — замість них слід застосовувати анатомію ризику-орієнтований, структурно-обґрунтований і діагностично підкріплений підхід. Така стратегія мінімізує непотрібні обмеження в антибіотикотерапії, знижує застосування резервних широкоспектральних препаратів і одночасно підтримує безпеку пацієнта.

РОЗДІЛ 3. ШКІРЯНІ ТЕСТИ ТА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ

3.1. *In vivo* діагностика: (прик-тест, внутрішньошкірний тест, патч-тест).

Діагностика реакцій гіперчутливості до лікарських засобів (РГЧ ЛЗ) належить до числа клінічних завдань підвищеної складності, оскільки вона спирається на множину неповних і часто взаємозамінних даних. Анамнез хвороби і попередні повідомлення про побічні реакції пацієнта не завжди є надійними, а клінічна картина РГЧ ЛЗ демонструє велику поліморфність: від легких шкірних проявів до тяжких загрозливих для життя системних станів. Ця неоднорідність змушує клініцистів застосовувати комбінацію методів діагностики, де шкірні тести (*in vivo* діагностика) і ретельно зібраний анамнез залишаються найбільш доступними й корисними інструментами для скринінгу та оцінки ймовірної медикаментозної алергії. Важливо підкреслити, що вибір конкретних діагностичних підходів має відповідати клінічним особливостям побічної реакції, її тяжкості, часу появи симптомів від моменту прийому препарату та супутнім фактором ризику.

Основні методи діагностики алергії, які проводяться безпосередньо на шкірі пацієнта (*in vivo*), включають шкірні прик-тести (ШПТ), внутрішньошкірні тести (ВШТ) та патч-тести (ПТ). Кожен із цих доступних інструментів використовується для виявлення різних імунологічних механізмів і має свої особливості та обмеження. ШПТ та ВШТ з негайним зчитуванням результатів (через 15-20 хвилин) вважаються «золотим стандартом» для підтвердження негайних IgE-опосередкованих реакцій [4]. Ці тести застосовують при клінічних проявах, що виникають одразу після прийому ліків, такі як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, риніт, кон'юнктивіт, бронхоспазм та анафілаксія.

Стандартизована методика проведення шкірної діагностики для виявлення реакцій негайного типу є ключовою для отримання достовірних результатів і детально описана в таблиці нижче.

Таблиця 5. Методика шкірної діагностики [9]

Етап	Опис дій та оцінка
1-й етап: Підготовка	Виготовлення розчинів: Готують 0,5-2% розчини препарату (при високій сенсibilізації – 0,1-0,2%). Для антибіотиків – 1000 ОД/мл. Тестувати не більше 3-4 препаратів одночасно. Контролі: Позитивний – 0,01% розчин гістаміну; негативний – розчинна рідина.
2-й етап: Постановка проби	На оброблену шкіру передпліччя наносять краплі контролів та розчинів препаратів. Окремими ланцетами крізь краплі роблять укол (прік-тест). Через 5-10 хв промокають рідину. Результат оцінюють через 20 хв.
3-й етап: Оцінка результатів	Оцінка прік-тесту: • Негативна: 0 • Сумнівна: папула 1-2 мм • Позитивна: 3-7 мм • Виражено позитивна: 8-12 мм • Гіперергічна: ≥ 13 мм Оцінка внутрішньошкірного тесту: • Негативна: 0-5 мм • Сумнівна: 6-9 мм • Позитивна: 10-15 мм • Виражено позитивна: 16-20 мм • Гіперергічна: ≥ 21 мм
4-й етап: Фіксація	Позитивна реакція на лікарський препарат фіксується в медичній документації. Цей препарат та його хімічні аналоги забороняються для застосування!

Шкірний прік-тест — це найбезпечніший та найпростіший метод. Він полягає у проколюванні шкіри через краплю розчину, щоб алерген контактував з епідермодермальним шаром. Проте цей метод має лише низьку або помірну чутливість. Внутрішньошкірний тест є більш чутливим, оскільки тест-розчин (0,02–0,05 мл) вводиться безпосередньо у товщу шкіри, утворюючи невеликий пухирець. Однак вища чутливість ВШТ

супроводжується підвищеним ризиком хибнопозитивних результатів, якщо концентрація тестового розчину виявиться подразнюючою, а не лише алергенною.

Важливим практичним аспектом виконання та інтерпретації цих шкірних тестів є часовий інтервал зчитування: при негайних реакціях позитивний ефект може бути продемонстрований через 20 хвилин після тестування. Для окремих лікарських сполук були визначені критерії позитивного результату; наприклад, позитивною вважається реакція на пеніцилін у вигляді пухиря діаметром 5 мм або більше, що оточений еритемою. Однак навіть у межах β -лактамного ряду існують нюанси: тестування пеніциліном іноді викриває наявність специфічної IgE, але значна частина пацієнтів з клінічною алергією до β -лактамів має негативні шкірні проби й специфічні IgE не завжди виявляються — у тексті наведено, що така частка становить близько 25% [4].

Патч-тести та внутрішньошкірні тести із пізнім зчитуванням є основним інструментарієм для виявлення сповільнених, Т-лімфоцит-опосередкованих реакцій (тип IV за Джеллом і Кумбсом). Патч-тест корисний для діагностики контактної алергії на лікарські засоби, а також для певних системних затриманих фенотипів, таких як макулопапульозна екзантема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) або фіксована еритема. Техніка полягає у фіксації алергену на шкірі спини із застосуванням адгезивної стрічки на період 1–2 діб з наступним зчитуванням результатів через один та два-три дні; позитивна відповідь фіксується як інфільтрована, пальпується еритема в зоні нанесення.

Попри їхню клінічну цінність, шкірні тести мають низку суттєвих обмежень, які диктують обережну інтерпретацію та інтеграцію результатів з клінічною картиною. По-перше, негативний результат шкірного тесту не виключає медикаментозної алергії. Ця проблема пов'язана з природою багатьох лікарських сполук, які є гаптенами — дрібними молекулами, які набувають імуногенності лише після ковалентного зв'язування з білком-

носієм *in vivo*, утворюючи гаптен-транспортний білковий кон'югат. Сенсibilізація в таких випадках може бути спрямована не проти нативної молекули лікарського засобу, а проти її метаболітів або проти структури кон'югату, що утворюється в організмі пацієнта. Отже, тестування частіше здійснюють із нативним препаратом або загальновідомими метаболітами (як у випадку пеніциліну), але якщо імунна відповідь викликана іншим, нестандартним метаболітом, шкірний тест може виявитися негативним. Така особливість пояснює низьку негативну прогностичну цінність багатьох шкірних проб щодо широкого спектра лікарських засобів.

По-друге, проведення шкірних проб пов'язане з певними протипоказаннями та ризиком розвитку системних реакцій. Хоча шкірні тести розглядають як відносно малоінвазивну провокацію, в ході їх виконання не виключені системні побічні ефекти, особливо при оцінці негайних реакцій гіперчутливості. Пацієнти з історією важких, життєво небезпечних реакцій (наприклад, анафілаксії) віднесені до групи підвищеного ризику, тому тестування у них потребує суворої оцінки ризик/користь і має виконуватися тільки в умовах, де можливе невідкладне надання допомоги при анафілаксії. Шкірні тести протипоказані під час гострих фаз алергічних проявів та при тяжких шкірних реакціях (синдром Лаєлла, синдром Стівенса–Джонсона, DRESS) і не рекомендовані вагітним жінкам [4].

По-третє, для багатьох лікарських засобів відсутня стандартизація концентрацій та форм тест-речовин. Це особливо актуально для груп препаратів за межами β -лактамів. Навіть у межах цефалоспоринів технічні питання залишаються нерозв'язаними: хоча Європейська мережа з лікарської алергії (ENDA) радить застосовувати неподразнювальну концентрацію 2 мг/мл для цефалоспоринів, є дані про те, що підвищення концентрації (наприклад, до 20 мг/мл для цефазоліну) може дозволяти виявити додаткові випадки чутливості. При цьому важливо пам'ятати, що занадто високі концентрації можуть викликати подразнювальні, хибнопозитивні реакції навіть у здорових контрольно-популяційних груп. Для β -лактамів наявні

стандартизовані реагенти, але і тут є проблеми з доступністю: наприклад, суміш мінорних детермінант пеніциліну (MDM) недоступна на комерційному рівні у деяких регіонах. Для цефалоспоринів, через нестабільність метаболітів, така «суміш незначних детермінант» по суті не існує, що ускладнює репрезентативність тесту. У зв'язку з цим при плануванні діагностики має бути забезпечена наявність інформації про неподразнюючі концентрації для конкретної сполуки або проведені локальні тести з метою їх визначення.

У підсумку, шкірні тести залишаються важливим компонентом діагностики медикаментозної алергії, зокрема при верифікації IgE-опосередкованих реакцій (шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести) і Т-клітинно-опосередкованих реакцій (патч-тести та внутрішньошкірні тести з пізнім зчитуванням), проте їхні результати не слід інтерпретувати ізольовано. Інтерпретація має бути інтегрована з повним клінічним анамнезом, докладним аналізом часу та типу реакції, інформацією про можливі метаболіти препарату та з обов'язковим урахуванням технічних аспектів тестування — вибору концентрацій, наявності стандартизованих реагентів та ризику системних реакцій. Негативні результати не виключають МА, тоді як позитивна проба, як правило, має високу прогностичну цінність; саме тому діагностичний підхід повинен залишатися багатокомпонентним і персоналізованим для кожного пацієнта [4].

3.2. In vitro діагностика: лабораторні методи.

Діагностика медикаментозної алергії (МА) є складним багатоплановим завданням, що вимагає інтеграції клініко-анамнестичних даних, результатів шкірних проб та лабораторних *in vitro* досліджень. Методи *in vitro* не мають ризику провокації реакції у пацієнта, тому вони стають незамінним доповненням у тих ситуаціях, коли шкірні тести протипоказані, неможливі з технічних або етичних причин, або їх результати неоднозначні та неінформативні. Лабораторні тестування дозволяє отримати кількісну інформацію про наявність сенсibilізації, відрізнити IgE-опосередковані процеси від інших механізмів гіперчутливості та іноді виявити реактивність тоді, коли класичні вітальні методи не дають відповіді. Водночас кожен з лабораторних методів має власні методологічні особливості, сферу застосування, обмеження чутливості та специфічності, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів та побудові діагностичного алгоритму.

Вибір конкретного лабораторного методу ідентифікації безпосередньо залежить від імунологічного механізму, що лежить в основі реакції [7]. Взаємозв'язок між типом реакції за класифікацією Джелла і Кумбса, її клінічними формами та відповідними діагностичними тестами наочно представлений у таблиці нижче.

Визначення в крові пацієнта специфічних антитіл класу E (sIgE) – це класичний лабораторний метод (*in vitro*), який використовується для виявлення сенсibilізації (тобто готовності організму відповісти) до певних алергенів, що лежить в основі негайних алергічних реакцій.

Таблиця 6. Методи лабораторної ідентифікації медикаментів-алергенів залежно від типу медикаментозної алергічної реакції [9]

Тип реакції	Клінічні форми	Лабораторні методи ідентифікації ліків-алергенів
I	Анафілактичний шок, шкірні прояви, бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт	Базофільні тести, радіоалергосорбентний тест, імуноферментний аналіз, імунофлюоресцентні тести, метод імунотермістометрії
II	Гемопатії (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія)	Імунофлюоресцентні тести, реакція пасивної гемаглютинації, показник пошкодження нейтрофілів
III	Сироваткова хвороба, екзема, ураження імунними комплексами внутрішніх органів, екзогенний алергічний альвеоліт, артросподібні реакції, анемія, агранулоцитоз, васкуліти	Імунофлюоресцентні тести, реакції преципітації, визначення імунних комплексів, імунотермістометрія
IV	Контактний дерматит, фотоалергічний дерматит, автоалергічні ураження, діарея	Реакція бластної трансформації лімфоцитів, реакція інгібіції міграції лейкоцитів, тест розеткоутворення, метод хемілюмінометрії

Ці лабораторні дослідження, відомі як імуноаналізи, включають такі технології, як радіоалергосорбентний тест (РАСТ), різні імуноферментні методи (ELISA) та сучасні автоматизовані платформи, наприклад, ImmunoCAP. Принцип роботи цих тестів полягає в тому, що IgE-антитіла пацієнта, специфічні до алергену, захоплюються або іммобілізованими алергенами на твердій фазі, або спеціальними анти-IgE антитілами. Після цього відбувається кількісне визначення цих зв'язаних антитіл за допомогою мічених вторинних антитіл.

Зокрема, платформа ImmunoCAP використовує метод перенасичення іммобілізованими алергенами, що має важливу перевагу. Це мінімізує конкуренцію між специфічними IgE та іншими антитілами (зокрема, IgG), що значно підвищує надійність виявлення навіть дуже низьких концентрацій sIgE. Результати цих тестів виражаються кількісно, зазвичай у міжнародних одиницях на літр. Для клінічної інтерпретації прийняті певні порогові значення; наприклад, IgE-рівень класу 2 зазвичай вважається позитивним результатом. Хоча ці тести є високоспецифічними та точними, їхнє використання можливе лише тоді, коли потенційний алерген входить до числа тих, для яких існують готові лабораторні набори. Слід також зазначити, що негативний результат sIgE не завжди виключає IgE-залежний механізм, оскільки можливий місцевий синтез IgE або зв'язування IgE тканинами [7].

Визначення специфічних антитіл класу E (sIgE) у сироватці крові має велике практичне значення для діагностики алергії, оскільки цей метод є безпечним і дозволяє кількісно оцінити, наскільки організм чутливий до конкретної речовини. Це особливо важливо тому, що позитивний результат тестів на sIgE є дуже переконливим маркером сенсibilізації.

Ключова перевага sIgE-тестів полягає в їхній високій специфічності до окремих хімічних сполук. Наприклад, для діагностики алергії на пеніциліни та амоксицилін (які часто викликають IgE-опосередковані реакції) специфічність цих лабораторних методів оцінюється в межах приблизно 87–100%. Це означає, що якщо тест на sIgE виявляє позитивний результат для пеніциліну, існує дуже висока ймовірність того, що пацієнт справді має алергічну чутливість до цього препарату.

Водночас ці методи мають обмежену чутливість порівняно зі шкірними пробами: чутливість для пеніцилінів/амоксициліну за даними різних досліджень перебуває в діапазоні більше 38–54 %. Це означає, що негативний результат sIgE не виключає наявності алергії на β -лактами. Додатково слід враховувати часовий фактор — IgE-антитіла до деяких лікарських молекул або їх гаптенів можуть зникати вже через кілька тижнів або місяців після

останнього введення препарату, що знижує діагностичну чутливість при пізньому тестуванні.

Показання до визначення sIgE включають підозру на негайну IgE-опосередковану реакцію, ситуації високого ризику анафілаксії, ураження шкіри з вираженими системними проявами, а також тоді, коли шкірні проби неможливі або їх результати можуть бути спотворені. Практична інтерпретація результату повинна враховувати клінічний контекст: позитивний sIgE підкріплює клінічну діагностику, але остаточне рішення про призначення або відміну препарату часто потребує комплексного підходу з комбінованим аналізом анамнезу, результатів шкірних тестів (якщо вони безпечні) та інших *in vitro* досліджень.

Тест активації базофілів (БАТ), який часто виконується за допомогою проточної цитометрії і відомий під торговими назвами або модифікаціями як Flow-CAST чи FAST, є функціональним *in vitro* методом, що оцінює реактивність периферичних базофілів на стимуляцію досліджуваним медикаментом. На відміну від простого визначення антитіл, БАТ вимірює функціональну клітинну відповідь — експресію маркерів активації на поверхні базофілів після експозиції алергену. Тест активації базофілів – це лабораторний метод, що використовує проточну цитометрію для виявлення IgE-залежної алергії.

Він ґрунтується на виявленні двох ключових маркерів на поверхні базофілів (клітин крові, що відповідають за алергічну реакцію):

1. CD203c. Цей білок підвищує свою експресію (тобто його кількість на поверхні зростає) на активованих базофілах. CD203c має високу специфічність саме для базофілів периферичної крові.

2. CD63. Його поява на клітинній мембрані відображає процес дегрануляції. Дегрануляція — це злиття внутрішньоклітинних гранул із зовнішньою плазматичною мембраною, внаслідок чого вивільняються медіатори алергії, такі як гістамін.

Ці маркери (CD203c – для активації та CD63 – для вивільнення медіаторів) дозволяють відрізнити активовані базофіли від тих, що знаходяться у стані спокою [7, 9].

Проведення цього тесту вимагає використання свіжої периферичної крові, а також застосування стандартизованих концентрацій стимулятора (підозрюваного лікувального засобу) та наявності контрольних стимулів. Результати оцінюються кількісно — за зростанням частки активованих базофілів у зразку пацієнта порівняно з контрольним зразком].

Хоча тест активації базофілів (БАТ) використовується, зокрема, для діагностики алергії на пеніциліни та фторхінолони, він не є стандартизованим для діагностики гіперчутливості до всіх лікарських засобів.

Діагностична ефективність БАТ варіює залежно від класу препарату. Для β-лактамів у публікаціях зазначають, що чутливість БАТ коливається в межах приблизно 22–55 %, тоді як специфічність є високою — у межах 79–100 %. Конкретно Flow-CAST демонстрував чутливість приблизно 50 % і специфічність на рівні 93 %, що в окремих дослідженнях є кращим показником за визначення sIgE (порівняльні дані: sIgE чутливість 37,9 % і специфічність 86,7 %). У низці досліджень повідомляють, що Flow-CAST може виявити 65–80 % хворих з алергією на пеніцилін, хоча ці цифри залежать від вибірки пацієнтів та застосованих лабораторних протоколів. Для нервово-м'язових блокаторів (NMBA) чутливість БАТ описується в широкому діапазоні 36–86 %, зі специфічністю 81–100 %. У випадку нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) чутливість Flow-CAST може досягати 71–76 %. Важливо, що БАТ не залежить від прийому антигістамінних препаратів, тому цей тест зручніший у пацієнтів, які не можуть припинити симптоматичну терапію.

Практичне значення БАТ полягає також у його здатності виявляти сенсibilізацію у пацієнтів з негативними шкірними пробами та відсутністю виявлених sIgE. БАТ іноді виступає єдиним *in vitro* тестом, що дозволяє підтвердити імунологічний механізм негайної реакції у таких клінічних випадках. Проте метод має обмеження: технічна складність, необхідність

проточної цитометрії та кваліфікованого персоналу, відсутність повної стандартизації між лабораторіями, чутливість до умов забору та транспорту зразка, а також можливі варіації результатів внаслідок індивідуальної різної реактивності базофілів. Через ці причини ВАТ найкраще використовувати як частину комплексної стратегії діагностики — разом з клінічним анамнезом, результатами sIgE та, якщо дозволяють умови, шкірними пробами або провокаціями [7].

Клітинний тест антигенної стимуляції (CAST), що часто реалізується у форматі ELISA, фокусується на вимірюванні вторинних медіаторів алергічної відповіді — сульфідолейкотрієнів (sLT), яких основними представниками є LTC₄ та його метаболіти LTD₄ і LTE₄. Методологічно CAST вимірює синтез і вивільнення цих лейкотрієнів з базофілів (або інших відповідних клітин) після *in vitro* стимуляції досліджуваним медикаментом. Оскільки синтез sLT відбувається *de novo*, а не лише шляхом вивільнення попередньо накопиченого медіатора, CAST має підвищену специфічність у порівнянні з класичним тестом вивільнення гістаміну, що робить його корисним інструментом для виявлення медіаторно-опосередкованих негайних реакцій.

CAST виконується на свіжій крові або ізолійованих клітинах і завершується кількісним ELISA-вимірюванням концентрації sLT у супернатанті після стимуляції. Застосування тесту охоплює підозру на негайні реакції без явного виявлення специфічних IgE, зокрема при підозрі на участь медіаторних шляхів, а також при діагностиці гіперчутливості до β-лактамів та НПЗП, серед яких згадуються аспірин, диклофенак та напроксен. Для β-лактамів чутливість CAST оцінюють приблизно в 46 % (з діапазоном 35–80 % у різних дослідженнях), тоді як специфічність зафіксована між 79 та 89 %. Ці цифри свідчать про помірну або високу специфічність при помірній чутливості — тобто позитивний результат має діагностичну вагу, тоді як негативний не виключає алергії.

Тест антигенної стимуляції клітин (CAST) має значну перевагу у функціональній діагностиці медикаментозної алергії, оскільки він дозволяє

оцінити, як саме реагують лейкоцити, вивільняючи медіатори алергії, а також дає можливість кількісно виміряти ступінь їхньої реактивності. Проте застосування цього методу обмежене його доступністю та надзвичайно критичною залежністю від умов підготовки зразка. Для успішного проведення CAST необхідне використання живих клітин та правильних умов культивування, що вимагає короткого інтервалу між забором крові та самим дослідженням. Крім того, для достовірності результатів необхідний ретельний контроль за допомогою позитивних і негативних контрольних зразків. Результати можуть бути впливовими на фональне запалення, попередній прийом протизапальних або імуносупресивних препаратів, а також на інші клінічні чинники. Тому точність і відтворюваність CAST вимагають строгих протоколів і досвідчених лабораторій.

Лабораторні *in vitro* методи доповнюють один одного і повинні сприйматися як частина комплексного діагностичного підходу. Визначення sIgE є найбільш широко розповсюдженим і простим у застосуванні методом для підтвердження IgE-опосередкованої сенсibilізації; його сильні сторони — безпека пацієнта, висока специфічність і кількісна інтерпретація. Методи визначення специфічних IgE, хоч і цінні, іноді є недостатніми через їхню обмежену чутливість та те, що антитіла можуть бути нестабільними з часом. У таких випадках на допомогу приходять функціональні клітинні тести. Зокрема, BAT (Тест активації базофілів) або Flow-CAST (його цитометричний варіант) дозволяють оцінити реакцію клітин і можуть виявити сенсibilізацію навіть тоді, коли традиційні методи як визначення sIgE та шкірні проби, дають негативний результат. Оскільки BAT/Flow-CAST має високі показники специфічності, позитивний результат цього функціонального тесту є важливим діагностичним аргументом. Додаткову цінність має тест CAST-ELISA, який вимірює синтез лейкотрієнів *de novo* (тобто їхнє утворення під час тесту). Це надає додаткову інформацію про медіаторні механізми алергічної реакції і є особливо корисним у випадках підозри на негайні реакції, опосередковані медіаторами, зокрема при реакціях на нестероїдні

протизапальні препарати (НПЗП). Тести активації клітин (BAT/Flow-CAST) також можуть допомогти визначити наявність псевдоалергічного механізму клінічних проявів [7].

У практичному наративі діагностичний алгоритм може будуватися таким чином: першим кроком завжди залишається ретельно зібраний клініко-анамнестичний профіль, у якому встановлюють характер реакції, часовий зв'язок із прийомом препарату, важкість проявів та наявність факторів ризику. Якщо є підозра на негайну IgE-опосередковану реакцію і шкірні проби безпечні, доцільно поєднувати шкірні тести з визначенням sIgE. У разі протипоказань до шкірного тестування, наявності високого ризику анафілаксії або коли шкірні проби й sIgE дали негативний результат при високому клінічному підозрі, доцільно використовувати функціональні *in vitro* тести — BAT і/або CAST. Важливо пам'ятати, що негативний результат будь-якого з *in vitro* тестів не виключає алергії; остаточне підтвердження/спростування часто отримують шляхом контрольованої провокації з лікарським засобом (drug provocation test), яка, втім, є протипоказаною при тяжких анафілактичних або буллезних реакціях. Через це в клінічній практиці поєднання анамнезу, результатів *in vitro* тестів та максимально безпечних інструментальних підходів дозволяє приймати обґрунтовані рішення щодо подальшого фармакотерапевтичного менеджменту.

Впровадження та ефективне використання *in vitro* методів у діагностиці медикаментозної алергії потребує не лише розуміння діагностичних характеристик кожного тесту, а й забезпечення технічних умов. Для ImmunoCAP/ІФА критично важливі стандартизація алергенів, контроль якості та коректна інтерпретація кількісних значень. Для BAT необхідно мати проточну цитометрію, стандартизовані протоколи стимуляції й маркування, швидку обробку свіжої крові та кваліфікований персонал для аналізу кривих активації. Для CAST потрібні уміння працювати з культури клітин і ELISA-вимірюваннями сульфідолейкотрієнів, а також короткі часові інтервали між забором і тестуванням [7].

Серед основних обмежень — відносна недоступність у багатьох лабораторіях, висока вартість обладнання й реагентів, відсутність універсальної стандартизації між різними центрами, вплив попереднього лікування (наприклад, імуносупресанти або протизапальні препарати) на результати та часовий аспект: антитіла й клітинна реактивність можуть змінюватися з часом після події. Технічні чинники, такі як температура транспорту, час відбору крові до обробки, а також вибір позитивних і негативних контролів, суттєво впливають на відтворюваність результатів.

Перспективи розвитку галузі включають подальшу стандартизацію протоколів BAT і CAST, покращення панелей рекомбінантних або хімічно-кон'югованих алергенів для більш надійного виявлення специфічних sIgE, застосування мультиплексних платформ для одночасного скринінгу на багато препаратів, а також інтеграцію молекулярних маркерів і генетичних профілів, які можуть підвищити прогностичну цінність тестів. Розвиток автоматизованих систем аналізу та широке впровадження міжлабораторних контролів якості сприятимуть підвищенню довіри до *in vitro* методів і їх більш широкому використанню в клінічній практиці.

Лабораторна діагностика медикаментозної алергії (МА) становить невід'ємну частину сучасної клінічної алергології, особливо в тих випадках, коли шкірні тести протипоказані, технічно неможливі або дають неінформативні результати. Якщо при негайних IgE-опосередкованих реакціях корисними є тести на специфічні антитіла та оцінка дегрануляції опасистих клітин і базофілів, то при уповільнених реакціях (IV типу за класифікацією Джелла і Кумбса) центральне значення мають методи, що виявляють сенсibilізацію Т-лімфоцитів та оцінюють їхню функціональну активність. Універсальність цих підходів полягає в тому, що вони дозволяють встановити імунний механізм реакції, кількісно або якісно оцінити ступінь клітинної відповідності, а також внести ясність у діагностику при складних або багатофакторних клінічних картинах [5, 7].

Реакції уповільненого типу є клітинно опосередкованими і зумовлені сенсibilізованими Т-лімфоцитами, які розпізнають або сам лікарський агент як пептид-гаптен у комплексі з молекулами основного комплексу гістосумісності, або метаболіт препарату. При повторному контакті ці Т-клітини активуються, проліферують, секретують характерний профіль цитокінів і привертають ефекторні клітини, що призводить до розвитку клінічних проявів — від локалізованих дерматитів до системних синдромів, таких як генералізована макуло-папульозна екзантема, гострий генералізований екзантематозний папульоз (AGEP) або синдром гіперчутливості до препарату (DRESS). Для підтвердження участі Т-клітин у патогенезі і визначення їхнього фенотипу (CD4+, CD8+, Th1/Th2) застосовують відповіді *in vitro*, які дозволяють дослідити як проліферативну складову, так і ранню активацію та продукцію цитокінів.

Тест трансформації лімфоцитів традиційно вважають «золотим стандартом» для виявлення Т-клітинної сенсibilізації. Ідея методу полягає в оцінці проліферації периферичних лімфоцитів пацієнта при їхній *in vitro* стимуляції підозрюваним лікарським агентом. Після виділення лімфоцитів із периферичної крові їх культивують зі стабільними або градійованими концентраціями досліджуваної речовини протягом тривалого інкубаційного періоду, який за класичною методикою становить близько шести діб. Критерієм позитивної відповіді є підвищення проліферації — бластна трансформація Т-клітин — що традиційно вимірювали шляхом включення радіонуклідного мічення (^3H -тимідин) у ДНК проліферуючих клітин. Така кількісна оцінка дозволяє зіставити ступінь реактивності пацієнта з контролем і оцінити дозову залежність відповіді на препарат.

Тест трансформації лімфоцитів (ЛТТ) є високоінформативним інструментом для діагностики багатьох уповільнених алергічних реакцій. Однак цей метод дуже трудомісткий і довготривалий у виконанні, вимагаючи спеціалізованої лабораторної інфраструктури та суворого контролю умов культивування клітин. Крім того, у своїй класичній версії ЛТТ використовує

радіоактивні ізотопи, що значно обмежує його широке клінічне застосування. Діагностична чутливість ЛТТ загалом оцінюється приблизно на рівні 60–70%, хоча вона залежить від типу реакції та застосованого протоколу. Найбільш високу частоту позитивних відповідей цей тест демонструє при тяжких уповільнених алергічних синдромах, таких як генералізована макуло-папульозна екзантема, AGEP та DRESS, де позитивні результати можуть перевищувати половину випадків. Інтерпретуючи результати, завжди необхідно враховувати клінічний контекст, оскільки індивідуальні особливості імунної системи пацієнта, а також попередній прийом імуносупресивних препаратів можуть модулювати кінцеві показники [5].

Щоб подолати слабкі сторони класичного ЛТТ, були розроблені більш швидкі та безпечні методи, які оцінюють ранні маркери активації Т-лімфоцитів. Один із таких підходів базується на вимірюванні підвищеної експресії CD69 — раннього активаційного маркера, що з'являється на поверхні лимфоцитів уже на другий день після стимуляції. Оцінка CD69 здійснюється за допомогою проточної цитометрії, за рахунок чого тест дозволяє отримати об'єктивну інформацію про активацію Т-клітин значно швидше, ніж традиційний ЛТТ, і без необхідності застосування радіонуклідів. Практична цінність цього підходу полягає у його швидкості, можливості одночасної фенотипізації клітин (визначення співвідношення CD4⁺/CD8⁺, виявлення субпопуляцій) та відсутності необхідності тривалого культивування.

Разом із тим існують й обмеження: деякі лікарські речовини можуть неспецифічно індукувати експресію CD69 навіть у контрольних зразках від неалергічних осіб, що вимагає проведення паралельного тестування здорових донорів та ретельної інтерпретації результатів. Крім того, як і у випадку з будь-яким функціональним тестом, на результат можуть впливати умови забору та обробки зразка, стан пацієнта в момент забору крові та наявність протипоказань до припинення супутньої терапії.

Оцінка медіаторів, які вивільняються при активації опасистих клітин і базофілів, доповнює клітинні тести і особливо важлива при негайних реакціях. Триптаза — серинова протеаза, що зберігається в секреторних гранулах мастоцитів і в невеликих кількостях у базофілах — є ключовим біомаркером дегрануляції опасистих клітин. Вивільнення триптази починається вже через 30–60 хвилин після активації, максимальна концентрація в сироватці зазвичай спостерігається приблизно через 60–90 хвилин від початку реакції, період напіввиведення триптази становить близько 2 годин, а рівні повертаються до базових через 6–12 годин. Підвищення вище умовного порога 10 мкг/л у перші кілька годин після епізоду вважається доказом системної активації мастоцитів і може служити аргументом на користь анафілаксії. Для клінічно коректного аналізу рекомендують відбирати серію зразків: негайний, в межах першої-другої години і контрольний через 6–24 години для визначення базового рівня [7].

Водночас нормальний рівень триптази не виключає анафілаксії, оскільки при локалізованому вивільненні або при більш вираженій ролі базофілів загальна концентрація може залишатися незмінною. З іншого боку, підвищення триптази спостерігається і при інших станах (системний мастоцитоз, ішемічні ураження, тяжкі травми), що вимагає комплексної інтерпретації результатів у світлі клінічної картини.

Ефективне застосування цих методів у клінічній практиці вимагає належної лабораторної інфраструктури, стандартизації протоколів та високої кваліфікації персоналу. Для ЛТТ це означає контроль за умовами культивування, стандартизацію концентрацій препаратів і критеріїв позитивної відповіді; для тестів на CD69 — забезпечення швидкої обробки свіжих зразків та належна валідація неспецифічної активації; для триптази — організацію швидкого взяття крові під час епізоду та надійної серії відборів для визначення базового значення. Усі тести слід інтерпретувати в контексті ретельно зібраного анамнезу, фармакологічної історії, клінічної картини і, за можливості, результатів шкірних проб або провокаційних тестів. Позитивний

результат лабораторного тесту істотно підвищує ймовірність імунного механізму, тоді як негативний результат не виключає його на 100 % і може вимагати подальшого дослідження або ретельно контрольованої провокації.

3.3. Провокаційні тести

Провокаційні тести (ПТ) з лікарськими засобами є фінальним етапом у діагностиці медикаментозної алергії. Незважаючи на те, що ці дослідження мають численні обмеження та пов'язані з ними ризики, їх традиційно називають «золотим стандартом».

Головна цінність ПТ полягає в тому, що вони дають найбільш прямий клінічний доказ реакції організму, оскільки препарат вводиться в умовах, максимально наближених до реальних терапевтичних. ПТ є найбільш достовірним методом для остаточного підтвердження або виключення гіперчутливості до конкретного препарату.

Цей прямий клінічний доказ вирішує життєво важливі питання клінічної практики:

1. Чи може пацієнт безпечно отримати підозрюваний препарат.
2. Чи потрібна постійна заборона на його застосування.
3. Чи існують безпечні альтернативи, які не викликають реакції.

Виконання ПТ показане у випадках, коли безпечніші методи діагностики (наприклад, шкірні тести або лабораторні тести *in vitro*) не дозволяють встановити діагноз, а ризик для пацієнта, пов'язаний з не встановленням достовірного діагнозу, перевищує ризик самої провокаційної проби [1].

Провокаційні проби, наприклад, використовуються для діагностики гіперчутливості до beta-лактамних антибіотиків, НПЗП, місцевих анестетиків та інших препаратів, особливо якщо результати шкірних тестів є негативними. Їх слід проводити з плацебо, щоб виключити неспецифічні або психогенні реакції.

Основна діагностична цінність провокаційних тестів виявляється тоді, коли результати непрямих методів — шкірних проб і лабораторних тестів *in vitro* (наприклад, визначення специфічних IgE) — є негативними або неоднозначними. Шкірні прик-тести, внутрішньошкірні проби та серологічні

тести володіють корисною специфічністю, однак їх чутливість обмежена; вони іноді не здатні виявити сенсibiliзацію, що спрямована проти метаболітів препарату або реалізується іншими механізмами, відмінними від тих, що відображаються в шкірних реакціях [1]. У таких ситуаціях провокаційна проба дозволяє відтворити фармакологічний контакт у контрольованих умовах і прямо спостерігати можливу появу клінічних проявів гіперчутливості.

Клінічні ситуації, коли провокаційні тести є інформативними та часто необхідними, включають підозру на реакції на β -лактамні антибіотики, коли шкірні та серологічні тести були негативними, підозру на непереносимість НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти, сумніви щодо реакцій на місцеві анестетики, гепарини, макроліди та хінолони, оскільки для деяких із цих груп шкірні проби не вважаються надійним інструментом. Важливим клінічним застосуванням є «видалення маркування» алергії: приблизно 90% пацієнтів із епізодом у анамнезі, що був зареєстрований як «алергія на пеніцилін», при ретельному обстеженні і проведенні провокаційних тестів виявляються толерантними до пеніцилінів [1]. У таких випадках пероральні провокації відіграють ключову роль у відновленні можливості безпечного застосування антибіотиків першого вибору.

Провокаційні тести переслідують дві взаємопов'язані мети: по-перше, остаточно підтвердити або виключити наявність гіперчутливості до певного лікарського засобу; по-друге, за необхідності — ідентифікувати безпечну альтернативу, яка може бути використана в майбутньому замість препарату, що підозрюється. Відповідь на ці питання безпосередньо впливає на стратегічні рішення в терапії: вибір антибіотика при інфекції, призначення препаратів для хронічного лікування, визначення можливості використання діагностичних або терапевтичних процедур, що пов'язані з введенням певних ліків.

Провокаційні тести обов'язково виконуються під пильним медичним наглядом, тільки після ретельного аналізу співвідношення ризик/користь для конкретного пацієнта. Організація тестування включає наявність

підготовленого персоналу, готових препаратів для невідкладної терапії анафілаксії та можливість негайної інтенсифікованої підтримки у разі тяжкої реакції. Проведення може відбуватися в амбулаторних умовах у спеціалізованих алергологічних центрах за умови, що є повна готовність до купірування анафілаксії, або в умовах стаціонару, включно з палатами інтенсивної терапії, коли планується введення парентеральних препаратів або випадок у пацієнта характеризується підвищеним ризиком ускладнень [2].

Методично провокаційні проби можуть виконуватися різними шляхами залежно від групи препарату і клінічної ситуації. Поширеною практикою є проведення ступінчастої провокації (graded challenge), коли препарат вводять у вигляді серії доз, що поступово зростають, до досягнення повної терапевтичної дози. Такий підхід дозволяє виявити реакцію на менші дози і потенційно знизити ризик тяжкого прояву. При пероральній формі часто застосовують протокол, який передбачає початкове введення частини дози (наприклад, одну чверть від стандартної пероральної дози), подальший моніторинг пацієнта протягом 30–60 хвилин і тільки після цього — введення повної дози з додатковим спостереженням протягом принаймні однієї години. При парентеральних шляхах введення, зокрема внутрішньовенних, розрахункові стартові дози зазвичай менші (наприклад, одна десята терапевтичної дози), а інтервали між етапами тесту часто скорочені, що зумовлює необхідність більш інтенсивного моніторингу [1].

Для підвищення достовірності та виключення неспецифічних або психогенних реакцій рекомендується застосування сліпих плацебо-контрольованих провокацій в тих випадках, коли це можливо та етично обґрунтовано. Також у деяких ситуаціях використовують інші способи введення: під'язичні або сублінгвальні провокації, інгаляційні тести при підозрі на бронхоспазм після прийому НПЗП, підшкірні введення місцевих анестетиків після негативних прик-тестів і внутрішньошкірних проб.

Найбільш значущий ризик при проведенні провокаційних тестів — це розвиток тяжкої алергічної реакції, включно з ангіоневротичним набряком,

тяжким системним шоком або летальною анафілаксією. Саме тому перед кожною провокацією здійснюється ретельний перебір анамнестичних даних і клінічних показників, зважується необхідність тесту відносно потенційної користі від встановлення діагнозу або відмови від позначення препарату як забороненого. Існують чіткі протипоказання до проведення провокаційних проб: наявність у анамнезі пацієнта тяжкої лікарської анафілаксії або важких токсикодермій (синдром Лаєлла/TEN, синдром Стівенса–Джонсона, DRESS), коли ризик повторної тяжкої реакції неприйнятно високий. Також протипоказаною є ситуація, коли для встановлення діагнозу доступні безпечніші альтернативні методи і коли можливі ускладнення під час тесту не компенсуються очікуваною клінічною користю [1].

Усі заходи безпеки повинні бути наперед підготовлені: аптечка для невідкладної допомоги при анафілаксії, препарати адреналіну, антигістамінні засоби, кортикостероїди, засоби підтримки гемодинаміки, а також обладнання для кисневого забезпечення та інвазивної підтримки у разі необхідності [4]. Пацієнт має бути інформований про всі ризики і дати письмову згоду на проведення провокаційного тесту; до початку процедури слід усунути фактори, які можуть маскувати реакцію (наприклад, тимчасове припинення застосування антигістамінних препаратів відповідно до затверджених інструкцій) та забезпечити адекватний період спостереження після завершення тесту.

Провокаційні тести не є самостійним елементом діагностики, а завершальною ланкою інтегрованого алгоритму, що починається зі збору ретельного анамнезу, триває виконанням шкірних проб і лабораторних досліджень і завершується — за необхідності — контролем реакції на введення препарату. Негативні шкірні проби і відсутність специфічних IgE не виключають гіперчутливість повністю, тому в багатьох випадках подальша пероральна або інша форма провокації є обґрунтованою. Навпаки, позитивні шкірні проби або лабораторні дані, що свідчать про сенсibiliзацію, можуть зробити провокацію недоцільною або небезпечною [1].

Клінічні дані дозволяють зробити важливі висновки: наприклад, у пацієнтів з підтвердженою в анамнезі алергією на пеніциліни і при негативних алергологічних тестах провокаційна проба з цефалоспоринами часто проходить без реакції; дослідні дані свідчать, що лише поодинокі випадки призводили до появи негативної реакції при проведенні провокацій — у наведених клінічних спостереженнях реакція виникала, наприклад, у 1 випадку з 75. Такі співвідношення пояснюють, чому ступінчасті провокації з цефалоспоринами або пероральні провокації з амоксициліном вважаються безпечними і ефективними при належній селекції пацієнтів.

3.4 Визначення загального IgE в сироватці крові імуноферментним методом

Визначення в сироватці крові рівнів загального IgE та специфічного імуноглобуліну E (sIgE) є обов'язковою частиною лабораторної діагностики гіперчутливості негайного типу на лікарські засоби. Ці дослідження мають ключове значення, оскільки вони дозволяють оцінити наявність сенсibilізації та допомагають встановити можливу імунну (IgE-опосередковану) природу побічної реакції на медикаменти.

Проте, незважаючи на їхню важливість, результати цих аналізів вимагають дуже уважної інтерпретації. Це пов'язано з тим, що їхня діагностична цінність значною мірою залежить від кількох факторів:

1. Клінічного контексту та анамнезу. Результат тесту завжди слід інтерпретувати разом із ретельно зібраним клінічним анамнезом. Навіть позитивний результат тесту на sIgE, який є переконливим маркером сенсibilізації, слід розглядати у світлі часу появи симптомів та типу клінічної реакції. Наприклад, у деяких випадках (наприклад, при IgE-незалежних або клітинно-опосередкованих механізмах) ні шкірні тести, ні визначення специфічних IgE не мають діагностичної цінності.

2. Типу лікарського засобу. Діагностична цінність і доступність наборів sIgE варіюються. Наприклад, для пеніциліну та амоксициліну специфічність sIgE-тестів оцінюють у високих межах (приблизно 87–100 %), що робить позитивний результат переконливим. Проте для багатьох інших препаратів, або коли підозрюваний алерген не входить до числа тих, для яких існують готові набори, лабораторне обстеження може бути неможливим. Крім того, наприклад, загальний IgE може бути підвищений не лише через алергію, а й через паразитарні інфекції або певні форми імунодефіциту.

3. Часової нестабільності та чутливості. Негативні результати sIgE не завжди виключають IgE-залежний механізм алергії (тобто вони мають низьку чутливість), оскільки можливий місцевий синтез IgE або зв'язування антитіл

тканинами. Крім того, лабораторні тести не є на 100% надійними, а чутливість шкірних проб до деяких препаратів (наприклад, пеніцилінів) знижується з часом.

IgE-опосередковані реакції, які відносять до першого типу за класифікацією Джелла і Кумбса, розвиваються зазвичай упродовж однієї години після введення препарату, хоча іноді симптоми можуть з'явитися в межах шести годин. Такі реакції обумовлені зв'язуванням антигену (лікарського алергену) з IgE-антитілами, які фіксовані на поверхні тучних клітин і базофілів. Це призводить до їхньої активації та вивільнення біологічно активних речовин, зокрема гістаміну, триптази, простагландинів і лейкотрієнів, що викликають клінічні прояви алергії [8].

Для кількісного визначення загального рівня IgE у сироватці крові найчастіше застосовують імуноферментний аналіз (ІФА). Принцип цього методу базується на так званому двосайтовому або сендвіч-варіанті ІФА. У цьому випадку у лунках мікропланшета адсорбовані антитіла проти IgE, до яких приєднується відповідний антиген із досліджуваного зразка. Після видалення незв'язаних речовин додають другі антитіла, мічені ферментом, наприклад пероксидазою. У подальшому до реакційної системи вводять субстрат, який під дією ферменту утворює забарвлений продукт. Інтенсивність кольору прямо пропорційна кількості IgE у зразку, і результат фіксують фотометрично.

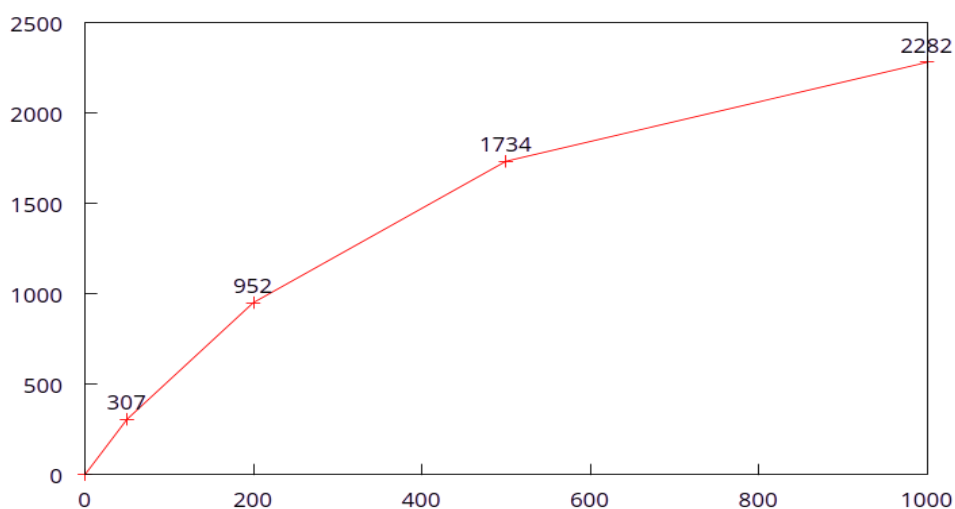
Таблиця 7. Одиниці виміру загального IgE в сироватці крові в залежності від віку [12]

Стать, вік	Одиниці, МО/мл Нижня межа / Верхня межа	Додаткові одиниці, пг/мл Нижня межа / Верхня межа
Новонароджені	0 / 2	- / -
< 6 місяців	3 / 10,0	- / 25,8
6-12 місяців	8 / 20,0	- / 64,5

1-3 років	10 / 30,0	- / 96,8
4-6 років	10 / 50,0	- / 150,5
7-9 років	15 / 60,0	- / 193,5
10-15 років	15 / 120,0	- / 258,0
>15 років	15 / 110,0	32,3 / 279,5
<i>Примітка. Перехід МО/мл в пг/мл: 1 МО/мл = 2,15 пг/мл</i>		

Прикладом калібровочної кривої, що використовується для розрахунку концентрації, є графік, наведений нижче.

Рис. 1. Калібровочна крива для розрахунку концентрації.



Калібровочна крива для виміру вмісту загального IgE в сироватці крові (вісь X – концентрація загального IgE в розчині у МОд/мл; вісь Y – оптична щільність, ОЩ)

Для виявлення сенсibiliзації до конкретних лікарських засобів застосовують тести на визначення специфічних IgE (sIgE). Такі дослідження виконують не лише за допомогою класичного ІФА, але й з використанням більш сучасних методів, таких як радіоалергосорбентний тест (РАСТ) або флуоресцентний імуоферментний аналіз (ФІА). Ці варіанти мають високу чутливість і специфічність, а отримані результати добре корелюють із даними шкірних тестів та клінічними спостереженнями. Визначення специфічних IgE

є особливо важливим у випадках, коли існує високий ризик анафілаксії і проведення провокаційних проб є небезпечним [4, 8].

Разом з тим, визначення специфічних IgE має певні обмеження. Тести цього типу доступні лише для обмеженої кількості лікарських препаратів, переважно тих, які найчастіше спричиняють реакції гіперчутливості. Крім того, результати sIgE-тестів не завжди мають високу прогностичну цінність. Негативний результат не виключає наявності сенсibiliзованих базофілів або фіксованих на них IgE-антитіл, тоді як позитивний не завжди підтверджує причинно-наслідковий зв'язок між конкретним препаратом і клінічними проявами. Це пояснюється тим, що такі тести визначають лише вільні IgE у сироватці, тоді як більшість активних антитіл знаходиться на клітинних мембранах.

Як приклад доступних комерційних тест-систем, нижче наведено перелік лікарських алергенів, які входять до діагностичних наборів для твердофазного імуоферментного аналізу.

Таблиця 8. Перелік лікарських алергенів, доступних у наборах для ІФА-діагностики

Група	Код	Препарат
Місцеві анестетики	c68	Ультракаїн (артикаїн)
	c82	Лідокаїн
	c83	Новокаїн (прокаїн)
	c86	Бензокаїн
	c88	Мепівакаїн
Анальгетики та НПЗЗ	c20	Парацетамол
	c91	Анальгін (метамізол)
	c281	Диклофенак
	c286	Ібупрофен
	...	та інші
Антибіотики	c1, c2	Пеніцилін

	c203	Ампіцилін
	c204	Амоксицилін
	c7	Цефаклор
	c62	Доксициклін
	...	та інші
Гормональні препарати	c73	Інсулін людський
	c424	Преднізолон
	c155	Кортизон
	...	та інші
Інші засоби	c106	Тіамін (вітамін B1)
	c181	Аскорбінова кислота (вітамін C)
	c74	Желатин
	...	та інші

Додатковою складністю у діагностиці є те, що більшість лікарських засобів є гаптенами, тобто низькомолекулярними сполуками, які не здатні самостійно викликати імунну відповідь. Сенсibilізація організму відбувається лише після з'єднання гаптена з білками організму або його метаболітами, що утворюють повноцінний антиген. Це ускладнює лабораторне виявлення специфічних антитіл у крові.

Найбільш вивченими є IgE-опосередковані реакції на β -лактамі антибіотики, до яких належать пеніциліни та цефалоспорины. Для цих препаратів розроблені тест-системи, які дозволяють визначати специфічні IgE до головної (PPL) і мінорних (MDM) детермінант пеніциліну, а також до амоксициліну й ампіциліну. Позитивні результати таких тестів, особливо при виявленні антитіл до мінорних детермінант, вказують на високий ризик анафілактичних реакцій. Для цефалоспоринів існують тести на sIgE до окремих сполук, наприклад цефаклору. Перехресна реактивність між пеніцилінами і цефалоспоринами трапляється нечасто і зазвичай пов'язана зі схожістю бічних ланцюгів у структурі молекул. Карбапенемами та монобактами, як правило, не проявляють перехресної алергії, окрім цефтазидиму й азтреонаму, які мають спільний бічний ланцюг [8].

Важливим напрямом IgE-діагностики є виявлення гіперчутливості до лікарських засобів, які використовують під час анестезії та хірургічних втручань. Найчастіше алергічні реакції під час наркозу пов'язані з міорелаксантами, і саме специфічні IgE-тести допомагають визначити сенсibilізацію до них. Антитіла можуть також утворюватися до деяких ферментів, наприклад стрептокінази чи хімопапаїну, а також до місцевих анестетиків, таких як мепівакаїн, артикаїн або тіопентал.

IgE-опосередковані реакції можливі й при застосуванні інших препаратів. У пацієнтів на інсулінотерапії можуть формуватися антитіла до самого інсуліну або до протаміну, що входить до складу пролонгованих форм. Подібні реакції спостерігають і при лікуванні солями платини в онкології. Для антибіотиків інших класів (наприклад, тетрацикліну чи еритроміцину) можливе використання sIgE-тестів, хоча їх діагностична цінність обмежена. У випадку нестероїдних протизапальних засобів, зокрема метамізолу, справжня IgE-залежна алергія зустрічається рідко, але може бути підтверджена тестом активації базофілів, чутливість якого для метамізолу сягає близько 76 %.

Для точнішої діагностики негайних реакцій, які можуть бути як істинно IgE-залежними, так і псевдоалергічними, застосовують додаткові методи. Тест активації базофілів (ТАБ) дозволяє оцінити реакцію клітин за маркерами CD63 або CD203с навіть тоді, коли специфічні IgE у сироватці не виявляються. Він особливо корисний при дослідженні реакцій на міорелаксанти або β -лактамні антибіотики [8, 12].

Ще одним індикатором є рівень триптази — ферменту, який виділяється при активації тучних клітин. Його підвищення понад 10 мкг/л свідчить про анафілактичну реакцію, хоча не дає змоги чітко розмежувати істинну алергію та псевдоалергію. Імуноблотинг використовується як додатковий метод для виявлення антитіл до окремих антигенних компонентів, особливо коли стандартні тести на sIgE негативні. Він допомагає точно ідентифікувати антитіла, зокрема до мінорних детермінант пеніциліну, і має високу цінність у діагностиці тяжких форм лікарської алергії.

Таблиця 9. Діагностика та лікування МА у закладах різного рівня [9]

Рівень закладу	Діагностика	Лікування
Лікарська, сімейна амбулаторія, дільнична лікарня	Анамнез, огляд хворого, загальний аналіз крові. Шкірне тестування з розчинами лікарських засобів	Відміна лікарського засобу, антигістамінові препарати, системні ГКС та місцеві при шкірних проявах
Центральна районна лікарня (додатково)	Шкірне і, якщо можна, лабораторне тестування з розчинами лікарських засобів	Лікування антигістаміновими препаратами, системними та топічними ГКС
Обласна лікарня (додатково)	Шкірне та лабораторне тестування з лікарськими засобами, провокаційні тести під контролем алерголога	Гіпосенсибілізація препаратами, якщо причинний лікарський засіб є життєво необхідним (інсулін, протитуберкульозні препарати)
Консультативний центр МОЗ, АМНУ (додатково)	Консультування висококваліфікованим алергологом, тестування <i>in vitro</i> (у т. ч. на загальний і специфічний IgE), імунотермістометрія з розчинами препаратів тощо	Гіпосенсибілізація препаратами за потребою

Таким чином, діагностичний процес є ступеневим, що дозволяє оптимізувати використання ресурсів та застосовувати складніші методи лише за клінічної необхідності на вищих рівнях медичної допомоги.

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Аналіз поширеності та структури медикаментозної алергії на антибіотики за даними клінічної бази

Аналіз даних клінічної бази продемонстрував, що антибіотики залишаються провідною причиною медикаментозної алергії (МА), підтверджуючи загальносвітові тенденції. Беззаперечними лідерами за частотою розвитку лікарсько-індукованої гіперчутливості є β -лактамні антибіотики, що зумовлено як їх широким застосуванням, так і структурними особливостями.

У структурі реакцій на β -лактами було відзначено зміщення основного тригера з бензилпеніциліну на амоксицилін, зокрема його комбінації з клавулановою кислотою, що відповідає сучасним схемам призначення препаратів. Водночас аналіз підтвердив феномен «помилкового маркування»: серед пацієнтів, що мали в анамнезі запис про алергію на пеніцилін, у переважної більшості (80-90%) після поглибленої діагностики імунна сенсibiliзація не була підтверджена, а позитивні шкірні тести виявлено лише у ~5% випадків [6].

Клінічні прояви МА, зафіксовані в базі, були надзвичайно варіабельні: від легких шкірних реакцій, серед яких найчастіше зустрічалася макулопапульозна екзантема (МПЕ) відстроченого характеру, до IgE-залежних реакцій негайного типу (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

Окрему увагу було приділено випадкам перехресної реактивності. Аналіз показав, що ризик таких реакцій був значно вищим при застосуванні препаратів зі схожими бічними ланцюгами R1, зокрема при поєднанні амінопеніцилінів з аміноцефалоспоридами (цефалоспорины I та II покоління). Водночас карбапенеми та монобактами азтреонами демонстрували дуже низький рівень перехресної реактивності з пеніцилінами (менше 1%), за винятком

структурно ідентичної пари азтреонам-цефтазидим, що підтверджує сучасну концепцію про визначальну роль бічних ланцюгів, а не β -лактамного кільця.

Крім β -лактамів, клінічна база свідчить про зростання частоти МА, спричиненої антибіотиками інших груп. Зокрема, виділяються фторхінолони, де близько 70% реакцій мали негайний характер, а найбільш «ризикованим» представником виявився моксифлоксацин. Аміноглікозиди частіше асоціювалися з відстроченими шкірними реакціями IV типу. Ці дані вказують на необхідність розробки окремих діагностичних алгоритмів для не- β -лактамних антибіотиків [3, 6].

4.2. Порівняльна оцінка діагностичної цінності різних лабораторних методів (напр., sIgE vs BAT) у пацієнтів з підозрою на алергію до β -лактамів

Діагностична оцінка гіперчутливості до β -лактамних антибіотиків, до яких належать пеніциліни, амоксицилін і цефалоспорины, має надзвичайно важливе клінічне значення, оскільки саме ці препарати найчастіше спричиняють тяжкі алергічні реакції, зокрема анафілаксію. За даними досліджень, близько 42,6% випадків медикаментозної анафілаксії пов'язані саме з β -лактамами. У зв'язку з цим правильна та своєчасна діагностика алергії на ці антибіотики є критично важливою для запобігання тяжким ускладненням і підбору безпечних альтернативних препаратів.

Для виявлення алергії негайного (IgE-опосередкованого) типу використовують як *in vivo*, так і *in vitro* методи. До першої групи належать шкірні проби (прик-тест, внутрішньошкірний тест) і контрольовані провокаційні тести, які вважаються «золотим стандартом» у діагностиці. Однак у деяких випадках, наприклад, при тяжких анафілактичних реакціях в анамнезі або коли проведення шкірних проб є ризикованим чи неінформативним, використовують лабораторні *in vitro* методи. До них належать визначення рівня алерген-специфічних IgE (sIgE) у сироватці крові та тест активації базофілів (BAT), відомий також як CAST або Flow-CAST.

Лабораторні методи використовуються як доповнення до клінічних даних і результатів шкірних проб, допомагаючи підвищити точність діагнозу. Вони особливо корисні у випадках, коли клінічна картина свідчить про алергію, але шкірні проби дають негативний або сумнівний результат [7, 12].

Визначення специфічних IgE (sIgE) є класичним лабораторним методом, що ґрунтується на виявленні антитіл IgE, які специфічно реагують з β -лактамами або їхніми метаболітами. Дослідження може проводитись за допомогою різних технологій, зокрема радіоалергосорбентного тесту (РАСТ), флуоресцентного імуноферментного аналізу (ФІА) чи імуноферментного

аналізу (ІФА). Проте, попри свою діагностичну цінність, метод має певні обмеження. Його головним недоліком є низька чутливість: у частини пацієнтів із доведеною клінічною алергією специфічні IgE можуть не виявлятися в сироватці крові. Чутливість цього методу, залежно від антибіотика, може становити лише близько 37–40%. Крім того, антитіла IgE не завжди зберігаються тривалий час після реакції, тому їх рівень може знижуватися вже через кілька тижнів або місяців після останнього контакту з препаратом. Це призводить до хибнонегативних результатів.

Ще одним недоліком є те, що тести на визначення sIgE виявляють лише вільні антитіла у крові, тоді як більша їх частина може бути вже зв'язана з клітинами-мішенями — базофілами або тучними клітинами. Тобто навіть при негативному результаті sIgE існує можливість, що пацієнт все ще має сенсibilізовані клітини, здатні викликати алергічну реакцію. Крім того, діагностичні набори для визначення специфічних IgE доступні не для всіх β -лактамних препаратів, а переважно лише для бензилпеніциліну та деяких його похідних [3, 7].

На відміну від цього, тест активації базофілів (BAT/CAST/FAST) є сучасним і більш чутливим методом діагностики гіперчутливості негайного типу. Він базується не лише на визначенні рівня антитіл, а й на оцінці реакції живих клітин — базофілів — на контакт із потенційним алергеном. У ході тесту аналізують або кількість сульфідолейкотрієнів, які вивільняються під час активації клітин (метод CAST), або виявляють експресію специфічних поверхневих маркерів активації, таких як CD63 або CD203c (метод Flow-CAST).

Цей тест відображає реальну функціональну активність клітинної ланки алергічної реакції, що робить його більш наближеним до реальних процесів, які відбуваються в організмі під час контакту з алергеном. Чутливість BAT для діагностики алергії на β -лактамні антибіотики становить у середньому близько 46%, але може сягати 70% при алергії на пеніциліни. Специфічність цього методу висока — від 79% до 100%, що свідчить про

низьку ймовірність хибнопозитивних результатів. Flow-CAST, який використовує проточну цитометрію, показує ще кращі показники: чутливість близько 50% і специфічність понад 90%.

Важливою перевагою ВАТ є те, що він може бути позитивним навіть у тих випадках, коли результати шкірних проб і визначення sIgE є негативними. Приблизно у третини пацієнтів із доведеною алергією на β -лактами лише ВАТ дозволяє підтвердити діагноз. Крім того, цей тест здатен виявляти не тільки істинну IgE-опосередковану алергію, але й псевдоалергічні реакції, при яких механізм не пов'язаний безпосередньо з імунними антитілами, а зумовлений прямою активацією клітин [2, 7].

Сучасна діагностика гіперчутливості до β -лактамних антибіотиків повинна базуватись на комплексному підході, який поєднує клінічну оцінку, шкірні тести та лабораторні *in vitro* методи. Визначення специфічних IgE є важливим початковим етапом, проте тест активації базофілів має вищу діагностичну цінність у складних або неочевидних випадках. Оптимальне поєднання цих методів дозволяє значно підвищити точність діагностики, зменшити ризик хибних результатів і забезпечити безпечне лікування пацієнтів з алергією на β -лактамні препарати.

Таблиця 10. “Порівняння та комплексний підхід”

Критерій	sIgE (ІФА/РАСТ)	ВАТ (CAST/FAST)
Механізм, що виявляється	Вільні IgE-антитіла у сироватці.	IgE-опосередкована активація базофілів (дегрануляція).
Чутливість для β -лактамів	Вважається низькою; негативний результат не виключає алергію.	Чутливість вища (до 70% для пеніциліну). Flow-CAST є більш чутливим, ніж sIgE.

Здатність виявляти псевдоалергію	Ні.	Так; може виявити не-IgE-опосередковане вивільнення медіаторів.
Залежність від часу	IgE-антитіла можуть швидко зникати (за тижні/місяці).	Менш залежний від часу після реакції, оскільки оцінює клітинну реактивність.
Роль у діагностиці	Доступний лише для кількох препаратів.	Теоретично можливий для багатьох препаратів; незамінний, коли sIgE та шкірні проби негативні.

Хоча визначення специфічних IgE (sIgE) до β -лактамних антибіотиків є важливим етапом у діагностиці алергічних реакцій, цей метод має певні обмеження, які знижують його діагностичну ефективність. Основною перевагою тесту є можливість виявити сенсibilізацію організму до певного препарату, проте чутливість методу для β -лактамів залишається невисокою. Це означає, що навіть за наявності клінічних проявів алергії рівень специфічних IgE у сироватці може бути настільки низьким, що не визначається лабораторно. До того ж антитіла IgE циркулюють у крові лише обмежений час — їх рівень може знижуватись уже через кілька тижнів після останнього контакту з антибіотиком, що підвищує ймовірність хибнонегативного результату. Додатковим недоліком є обмежений спектр доступних діагностичних наборів: комерційно доступні тест-системи існують лише для невеликої кількості β -лактамних препаратів, таких як бензилпеніцилін і деякі його метаболіти, тому метод не завжди можна застосувати для всіх антибіотиків цієї групи [7].

На відміну від цього, тест активації базофілів (БАТ), відомий також під назвами CAST або FAST, вважається більш надійним і інформативним лабораторним методом для діагностики негайних реакцій гіперчутливості до

β -лактамів. Його перевага полягає в тому, що він оцінює функціональну реактивність базофілів у відповідь на контакт із алергеном, тобто моделює реальний механізм розвитку алергічної реакції. Це дозволяє виявити навіть ті випадки сенсibilізації, коли результати стандартних шкірних тестів або визначення sIgE є негативними. Тест активації базофілів демонструє високу специфічність і дає можливість об'єктивно оцінити ризик розвитку реакції без необхідності безпосереднього контакту пацієнта з препаратом. Завдяки цьому BAT може замінити або суттєво зменшити потребу у проведенні провокаційних тестів *in vivo*, які пов'язані з ризиком виникнення анафілаксії.

Загалом, лабораторні методи діагностики, до яких належать визначення sIgE і тест активації базофілів, є важливими інструментами для підтвердження IgE-опосередкованої гіперчутливості до β -лактамних антибіотиків. Вони дозволяють об'єктивно оцінити наявність сенсibilізації й підвищити точність діагнозу. Однак у випадках, коли результати як шкірних тестів, так і лабораторних досліджень залишаються негативними, а клінічні дані свідчать про можливу алергію, остаточне підтвердження діагнозу може потребувати проведення пероральної провокаційної проби (PST). Цей метод, хоча й є потенційно ризикованим, вважається вирішальним у визначенні істинної клінічної значущості підозрюваної реакції на β -лактамний антибіотик [7, 10].

4.3. Дослідження перехресної реактивності між різними поколіннями цефалоспоринів та іншими β -лактамами за допомогою тестів *in vitro*

Дослідження перехресної реактивності між різними поколіннями цефалоспоринів та іншими β -лактамами є ключовим компонентом сучасної алергологічної практики і наукових досліджень у галузі медикаментозної алергії. Через широку поширеність застосування цих антибіотиків і їхню клінічну значущість навіть поодинокі випадки перехресної реактивності можуть мати серйозні наслідки: від обмеження вибору ефективної терапії до виникнення тяжких, інколи небезпечних для життя реакцій у пацієнтів. Критично важливим є розуміння не лише клінічних проявів, але й молекулярних детермінантів, що визначають імунні взаємодії між окремими молекулами, а також місця для застосування методів *in vitro* як доповнення до класичних *in vivo* підходів [3].

Лабораторні тести дають можливість ідентифікувати імунні механізми, які іноді важко або неможливо виявити за допомогою тільки шкірних проб. Аналіз сироватково-специфічного IgE дозволяє зафіксувати наявність циркулюючих антитіл, що вказують на негайну сенсibilізацію, але його інформативність залежить від доступності й якості реагентів, термінів забору матеріалу щодо часу останнього контакту з препаратом, а також від того, чи специфічні епітопи збережені у вигляді, що розпізнається імунною системою. Тест активації базофілів дає важливу функціональну інформацію: він відображає здатність клітин-ефекторів відповідати на безпосередню стимуляцію лікарською молекулою і може виявити реакції навіть при відсутності виявлених циркулюючих IgE. Тест трансформації лімфоцитів та інші клітинні тести дозволяють оцінити уповільнені, клітинно-опосередковані реакції, які є характерними для великої частини шкірних висипів та тяжких системних реакцій відстроченого типу.

Сучасні дослідження вказують на те, що перехресна реактивність між β -лактамами часто визначається не просто наявністю загального β -лактамного

кільця, а структурною подібністю або ідентичністю бічних ланцюгів, які формують імуногенні епітопи. Бічні ланцюги R₁ та R₂ можуть створювати конформаційні та хемічні детермінанти, що розпізнаються антитілами або Т-лімфоцитами. У зв'язку з цим ті цефалоспорини, які мають бічні ланцюги, подібні до амінопеніцилінів, демонструють більший ризик перехресної реактивності. Це стосується передусім поєднання амоксициліну або ампіциліну з певними цефалоспоринами раннього покоління, де спостерігалися достовірні випадки перехресної реакції [2, 12].

Аналіз сироватково-специфічного IgE найбільш корисний у випадках, коли є підозра на негайну реакцію — клінічно це проявляється як анафілаксія, уртикарія або набряк Квінке. Однак позитивний результат потребує інтерпретації в контексті клінічного анамнезу: він підтверджує сенсibilізацію, але не завжди передбачає тяжкість наступної реакції. Як додатковий інструмент, тест активації базофілів дає функціональні докази того, що епітоп викликає клітинну активацію і в тих випадках, коли sIgE не виявляється, або коли sIgE-реактивність вважається сумнівною. Трансформаційні лімфоцитарні методики та інші клітинні тести корисні для виявлення уповільнених реакцій і можуть допомогти розрізнити імунологічну чутливість від токсичних або псевдоалергічних механізмів.

Цефалоспорини раннього покоління, які мають бічні групи, подібні до амінопеніцилінів, показують більшу ймовірність перехресної реактивності, що відображається як у *in vivo*, так і в *in vitro* тестах [2]. У випадках, коли пацієнт повідомляє про реакцію на амоксицилін або ампіцилін, лабораторні методи можуть допомогти виявити циркулюючі антитіла або функціональну активацію клітин у відповідь на підозрювані детермінанти та тим самим пояснити ризик перехресної реакції. Цефалоспорини пізніших генерацій, які мають суттєво відмінні бічні ланцюги, зазвичай демонструють менший потенціал перехресної реактивності з амінопеніцилінами; відповідно, негативні результати *in vitro* для специфічних детермінантів можуть служити додатковим аргументом на користь безпечного використання окремих

представників такої групи. Утім, у випадках, коли хімічні модифікації бічних ланцюгів створюють нові, унікальні епітопи, лабораторні дослідження повинні враховувати можливість розпізнавання не лише материнської молекули, а й її метаболітів.

Монобактам азтреонам має структурну унікальність через наявність некондесованого β -лактамного кільця, що робить його менше схожим на пеніциліни та більшість цефалоспоринів. Саме тому *in vitro* дослідження часто підтверджують відсутність перехресної реактивності між азтреонамом та пеніциліновою групою, за винятком тих цефалоспоринів, що мають ідентичні бічні ланцюги — класичним прикладом є збіг R_1 між азтреонамом та цефтазидимом. Карбапенеми відрізняються ще більшою молекулярною дистанцією від пеніцилінів, і лабораторні тести зазвичай відображають низький рівень перехресної сенсibilізації; тим не менш одиничні випадки перехресних реакцій змушують підходити до інтерпретації результатів з обережністю і, при презентації сумнівних даних, планувати провокаційні тести в контрольованих умовах [2].

Лабораторні методики мають низку обмежень, що впливають на їхню діагностичну цінність. По-перше, відсутність стандартизації реагентів для багатьох цефалоспоринів ускладнює порівняння результатів між лабораторіями та впливає на повторюваність. По-друге, деякі імунні відповіді можуть бути спричинені продуктами метаболізму, які не відтворені в тестових системах, що призводить до хибнонегативних результатів. По-третє, чутливість окремих методів може бути недостатньою для виявлення слабких або минулих сенсibilізацій, і, нарешті, тести інколи не дозволяють передбачити клінічну тяжкість майбутньої реакції.

4.4. Аналіз клінічних випадків: труднощі діагностики та вибір тактики ведення пацієнтів

Діагностика медикаментозної алергії та подальше визначення тактики ведення пацієнта починаються з клініко-анамнестичного опитування. Від правильно зібраної історії хвороби залежатиме вибір подальших методів дослідження й безпечність лікування. Важливо з'ясувати не лише назву і дозу підозрюваного препарату, а й точні часові співвідношення: коли після прийому або введення ліків з'явилися перші симптоми, які саме симптоми виникли, яка була їхня динаміка і тривалість, чи проводилося лікування симптомів, чи були госпіталізації та які інші лікарські засоби застосовувалися одночасно. Слід розрізняти негайні реакції, які зазвичай проявляються в межах години після контакту з лікарською речовиною, та відстрочені реакції, які виникають через кілька днів/тижнів. Така хронологія має вирішальне значення при виборі діагностики та лікуванні. Узгоджений, документований анамнез із фотоматеріалами висипів та хронологічними таблицями подій підвищує ймовірність правильної інтерпретації тестів і зменшує ризик помилок.

Надалі діагностику слід будувати за принципом комбінованого підходу, що поєднує клінічну оцінку, шкірні проби та *in vitro* дослідження, але слід пам'ятати про обмеження кожного інструменту. Потрібно розуміти, що значна частина пацієнтів, які повідомляють про «алергію на ліки», не мають імунологічно підтвердженої медикаментозної алергії: за різними оцінками до двох третин таких звернень залишаються непідтвердженими при подальшому обстеженні, а серед хворих з підозрою на алергію до β -лактамів 80–90 % виявляються негативними при спеціалізованих тестах. Цей факт змушує лікаря критично оцінювати анамнез і не приймати на віру попередні діагнози без перевірки [11].

Розмежування істинної імунної медикаментозної алергії і псевдоалергічних реакцій є клінічно важливими та вимагають уваги до механізмів. Істинна алергія зазвичай базується на попередній сенсibiliзації —

утворенні специфічних антитіл (наприклад, IgE) або клітинній імунній відповіді — і при повторному контакті з алергеном відбувається активація тучних клітин і базофілів з вивільненням медіаторів (гістамін, триптаза, лейкотрієни), що породжує клінічні симптоми. Псевдоалергічні реакції, навпаки, пов'язані з прямою дегрануляцією цих клітин без участі специфічних антитіл, тому вони можуть виникнути вже при першому застосуванні ліків; типові приклади — реакції на рентгеноконтрастні речовини, опіоїди або деякі анестетики.

Шкірні проби посідають важливе місце в діагностиці негайних реакцій, проте їхній практичний застосунок обмежений двома ключовими факторами — відсутністю стандартизованих реагентів для багатьох груп препаратів і ризиком системних ускладнень під час тестування. Зокрема, стандарти здебільшого розроблені для β -лактамних антибіотиків; для хінолонів, макролідів і багатьох інших медикаментів результати шкірних проб, ймовірно, не є достатньо надійними, і це слід враховувати при інтерпретації. Нерозведені або подразнювальні розчини можуть давати хибнопозитивні реакції — коротко: інтерпретація не завжди проста. Аналізуючи клінічні випадки, можна припустити, що частина позитивних реакцій на шкірних пробах зумовлена саме локальною токсичною дією розчину, а не імунною сенсibiliзацією [11].

In vitro методи, такі як визначення специфічних IgE у сироватці та тест активації базофілів (БАТ), становлять важливе доповнення до шкірних тестів, особливо коли ті протипоказані або технічно недоступні. Разом з тим варто зауважити: sIgE часто мають тимчасовий характер — їх концентрація може знижуватися вже через кілька тижнів або місяців після останнього контакту з алергеном, і це підвищує частоту хибнонегативних результатів. Чутливість і специфічність лабораторних методів варіюють і жоден із доступних тестів не дає 100-процентної впевненості; отже, результати *in vitro* обстеження слід інтерпретувати в контексті клінічної картини та анамнезу пацієнта. Можна навіть сказати, що найбільш обґрунтоване рішення виникає тільки при

зіставленні даних із різних джерел — клінічного спостереження, шкірних проб і лабораторних тестів.

Провокаційні тести залишаються «золотим стандартом» підтвердження лікарської гіперчутливості, проте їхнє застосування вимагає ретельного дотримання протоколів і виконання виключно в умовах стаціонару з доступом до реанімаційних ресурсів. Зазвичай застосовують градуйований підхід: початкова доза — дуже мала, приблизно 1/10 від максимально допустимої разової дози, і при відсутності ознак реакції через певний інтервал (зазвичай близько години) переходять до введення повної терапевтичної дози. Така тактика дозволяє знизити стартовий ризик і отримати клінічно релевантну інформацію про переносимість препарату; разом з тим, її не слід застосовувати при наявності в анамнезі тяжких відстрочених реакцій (SJS/TEN, DRESS) або при попередніх тяжких системних не-IgE-опосередкованих подіях, оскільки в цих ситуаціях ризик рецидиву може бути критичним [11].

Що стосується перехресної реактивності між препаратами, особливо в групі β -лактамів, сучасні дані змушують переглянути давні уявлення. Якщо раніше в медичній літературі озвучувались цифри близько 10 %, то зараз імовірно можна припустити, що клінічно значуща перехресна сенсibilізація між пеніцилінами й цефалоспоринами є значно рідшою і, ймовірно, не перевищує близько 1 %. Важливо підкреслити, що ключовим фактором є не саме β -лактамне кільце, а подібність або ідентичність бічних ланцюгів (R1, R2). Отже, при виборі альтернативного β -лактамного антибіотика доцільніше аналізувати молекулярну структуру препарату, а не відкидати всю групу в цілому. Існують клінічні випадки, коли пацієнт з негайною реакцією на один цефалоспорин нормально переносив інший, який відрізнявся бічними ланцюгами — це підкреслює необхідність індивідуального підходу.

У контексті відстрочених реакцій необхідно приділяти особливу увагу тяжким синдромам, таким як синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (TEN) і DRESS, оскільки вони пов'язані з високою

летальністю і діагностичні маніпуляції в цих випадках часто несуть додатковий ризик. Хоча патч-тести або відстрочені внутрішньошкірні проби іноді застосовують для виявлення причинного агента, такі дослідження слід проводити з обережністю або уникати зовсім, якщо існує високий ризик рецидиву. Клінічні приклади з пізнім розпізнаванням або неправильною інтерпретацією діагностичних проб показують, що поспішні або недообмірковані кроки можуть мати фатальні наслідки; отже, при підозрі на тяжкий відстрочений синдром необхідні консилиуми з алергологом і дерматологом [2, 11].

Окремого розгляду заслуговують реакції на білкові або ксеногенні препарати, де можливі перехресні відповіді з харчовими білками. Прикладом є сироваткоподібні реакції після введення ксеногенних гідролізатів — у таких випадках діагностика повинна враховувати не лише торгову назву ліків, а й їхнє походження і білковий склад. Аналізуючи анамнез пацієнта, варто розглянути можливі харчові або професійні контакти, що могли привести до сенсibilізації; інакше ризикуємо пропустити істинну етіологію реакції.

Коли алергічний статус пацієнта підтверджено, вибір терапії має базуватися на комплексній оцінці альтернатив і їхньої безпечності з огляду на молекулярну структуру. При підтвердженій гіперчутливості до β -лактамів зазвичай розглядають антибіотики інших класів (наприклад, макроліди або фторхінолони), але якщо β -лактамі є клінічно необхідним і немає адекватної альтернативи, розглядають десенсibilізацію. Слід зауважити, що десенсibilізація застосовується лише при IgE-опосередкованих реакціях і передбачає поступове введення зростаючих доз препарату через короткі інтервали, що тимчасово модулює імунну реактивність. Ця процедура виконується виключно стаціонарно, за наявності реанімаційного обладнання та відпрацьованих протоколів, оскільки ефект десенсibilізації є негайним, але тимчасовим: толерантність зазвичай швидко втрачається після припинення лікування.

Невідкладна терапія при тяжких реакціях має бути чітко відпрацьована в закладі охорони здоров'я. При анафілаксії першим і найважливішим заходом залишається внутрішньом'язова ін'єкція адреналіну; одночасно забезпечують прохідність дихальних шляхів, подачу кисню та стабілізацію гемодинаміки. У випадку тяжких шкірних синдромів негайно припиняють підозрюваний препарат, госпіталізують у відділення інтенсивної терапії й проводять підтримувальну терапію; застосування системних кортикостероїдів або інших імуносупресивних підходів має ретельно зважуватися залежно від конкретного клінічного сценарію та потенційних ризиків [11].

Нарешті, після стабілізації пацієнта важливо документувати реакцію детально і надати хворому чітку письмову інформацію: назву препарату-винуватця (якщо вона встановлена), можливі крос-реактивні засоби та безпечні альтернативи. Такі заходи, хоча і прості на перший погляд, значно знижують ризик повторного призначення небезпечного препарату і полегшують подальшу медичинську допомогу. Можна припустити, що систематичне впровадження стандартів документування і освіти пацієнта в довгостроковій перспективі покращить безпеку фармакотерапії загалом.

ВИСНОВОК

Медикаментозна алергія залишається однією з найскладніших і найважливіших проблем сучасної фармакотерапії, оскільки поєднує складні імунологічні механізми з широким спектром клінічних проявів. Вона може проявлятися як легкі шкірні висипи, включно з макулопапульозним екзантемом чи кропив'янкою, так і тяжкі системні стани, що загрожують життю, такі як анафілаксія, синдром Стівенса–Джонсона або DRESS-синдром. Особливо значущим є питання алергії на β -лактамні антибіотики — пеніциліни та цефалоспорини, які залишаються одними з найпоширеніших причин медикаментозних алергій, відповідальні за значну частину тяжких реакцій, включно з анафілаксією.

При цьому часто виникає розходження між тим, що пацієнт повідомляє, і реальною сенсibiliзацією: близько 10% людей декларують алергію на пеніцилін, але підтверджується вона лише у 10–20% таких випадків, тобто реальна поширеність значно нижча. Це призводить до феномену «помилкового маркування», коли пацієнти уникають стандартних β -лактамних препаратів без реальної потреби. Як наслідок, лікарі змушені призначати альтернативні антибіотики широкого спектра дії, такі як ванкоміцин або фторхінолони, які часто менш ефективні, дорожчі, супроводжуються вищим ризиком побічних ефектів і сприяють розвитку антибіотикорезистентності, що підвищує загальні витрати на лікування та створює додаткові клінічні ризики.

Сучасне розуміння перехресної реактивності між β -лактамами дозволяє точніше підходити до вибору терапії. Раніше вважалося, що існує близько 10% перехресної алергії між пеніцилінами та цефалоспоринами, проте сучасні молекулярні дані показують, що клінічно значуща перехресна реакція зустрічається рідко, зазвичай менше ніж у 1% випадків для цефалоспоринів пізніх поколінь. Основним фактором ризику є ідентичність або подібність бічного ланцюга R1, а не наявність β -лактамного кільця як такого. Наприклад,

перехресність значно вища між амінопеніцилінами та аміноцефалоспориною через тотожні R1-групи. Карбапенеми та більшість монобактамів, таких як азтреонам, мають мінімальний ризик перехресної алергії з пеніцилінами, за винятком випадків, коли R1-ланцюг повністю ідентичний, як у цефтазидиму та азтреонаму. Такі дані підкреслюють необхідність індивідуального підходу до підбору антибіотика.

Для точного встановлення діагнозу медикаментозної алергії потрібен комплексний підхід. Першим кроком є детальний клінічний анамнез, де важливо відрізнити негайні реакції, опосередковані IgE (тип I), від сповільнених, Т-клітинно-опосередкованих (тип IV) реакцій. Шкірні тести, включно з прик- та внутрішньошкірними тестами, залишаються «золотим стандартом» для діагностики негайних реакцій, тоді як патч-тести та внутрішньошкірні тести з пізнім зчитуванням використовують для сповільнених реакцій. Лабораторні методи, такі як визначення специфічних IgE, тест активації базофілів (BAT/Flow-CAST) і тест трансформації лімфоцитів (ЛТТ), доповнюють шкірну діагностику, особливо у випадках, коли шкірні проби протипоказані або неінформативні. Провокаційні тести залишаються найнадійнішим способом підтвердження або виключення діагнозу, проте вони заборонені при тяжких реакціях на лікарські засоби, таких як анафілаксія або тяжкі шкірні синдроми.

В цілому, сучасний підхід до медикаментозної алергії орієнтований на підвищення безпеки пацієнтів та оптимізацію антибіотикотерапії. Це передбачає систематичне зняття хибних позначок алергії на пеніциліни, використання молекулярних даних про структуру бічних ланцюгів антибіотиків і персоналізований підхід при виборі альтернативних β -лактамів. Такий підхід дозволяє не лише зменшити ризики побічних ефектів та антибіотикорезистентності, а й забезпечити ефективну та економічно обґрунтовану терапію.

Отримані результати можуть стати основою для розробки та впровадження оновлених клінічних протоколів діагностики МА в Україні,

спрямованих на скорочення явища «помилкового маркування» та оптимізацію політики антибіотикотерапії. Подальші дослідження можуть бути зосереджені на вивченні генетичних предикторів розвитку гіперчутливості до β -лактамів та стандартизації методів *in vitro* для ширшого кола антибіотиків.

Список використаних джерел

1. Mayorga C, et al. Flow-based basophil activation test in immediate drug allergy. *Allergy*. 2024.
2. Brockow K, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2023.
3. Caruso C., Valluzzi R. L., Gaeta F., Colantuono S., Romano A. β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity. *Журнал астми та алергії*. 2021.
4. Бабаджан, В. Д., Кузнецова, Л. В., Кравчун, П. Г., & Риндіна, Н. Г. (2013). Лабораторна діагностика медикаментозної алергії. Частина 1. Методики визначення специфічних імуноглобулінів до ліків, медіаторів і цитокінів. *Астма та алергія*, (3), 21–28.
5. Powell N. Narrative/systematic reviews on non-allergist penicillin delabelling & effectiveness of interventions (2023–2024).
6. Boitano TKL, et al. Safe use of cephalosporins in patients with penicillin allergy — role of side-chain (R1) similarity, 2024.
7. Blumenthal KG, et al. Reaction risk to direct penicillin challenges: systematic review & meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2024.
8. Новиков Д. К. Лекарственная аллергия : монография.
9. Радченко О. М. Медикаментозна алергія. Частина 1. 2016.
10. Zavaleta-Monestel E, et al. Management and implications of β -lactam allergies. 2024.
11. Czarnobilska M, et al. The role of the Basophil Activation Test (BAT) in diagnosis of drug allergy. 2024.
12. Імунологія : підручник / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко та ін. ; за ред. Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджана, Н.В. Харченко. — Вінниця : ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013.