

**Жукова  
Дарья Григорьевна**

**Диагностика и прогнозирование реакций гиперчувствительности к  
лекарственным препаратам у больных в периоперационном периоде в  
условиях многопрофильного стационара**

**14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва, 2015**



Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Феденко Елена Сергеевна

кандидат медицинских наук Юдин Александр Александрович

**Официальные оппоненты:**

Ревакина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделением аллергологии Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт  
питания»

Сокуренок Сергей Иванович, доктор медицинских наук, руководитель  
иммунологического центра Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных  
видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального  
медико-биологического агентства»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Самарский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

Защита состоится «24» июня 2015 г. в 14 часов на заседании диссертационного  
совета Д 208.017.01 на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА  
России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт  
иммунологии» ФМБА России и на сайте <http://nrcii.ru/dissertacionnyj-sovet/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

Г.О. Гудима

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В клинической практике нередко встречаются нежелательные побочные реакции на лекарственные средства (ЛС), среди них особое место занимают реакции гиперчувствительности (РГ), включающие иммунные, неиммунные реакции и идиосинкразию.

Истинная распространенность и негативные последствия возникновения РГЛС в периоперационном периоде, включающем предоперационный, интраоперационный, ранний послеоперационный периоды, изучены недостаточно. Около половины РГЛС в периоперационном периоде являются опосредованными иммунологически и протекают преимущественно по IgE-зависимому механизму с клиническими проявлениями в виде анафилаксии (Mertes P., 2011, Sánchez Palacios A., 2000). Частота анафилаксии в периоперационном периоде варьирует от 1:5000 до 1:20000 анестезий с цифрами смертности 6-9% (Mertes P., 2011, Laxinaire M., 2000), частота замедленных РГЛС остается неизученной. Большая часть всех РГЛС (63%) в анестезиологии связаны с миорелаксантами, около 15% - с латекс-содержащими продуктами, 7% - с наркозными средствами, 6% - с антибиотиками, 3-4% - с коллоидными плазмозаменителями и 2% - с опиоидными анальгетиками (Kroigaard M., 2007). Вместе с тем риски развития РГЛС должным образом не учитываются.

В настоящее время для оценки рисков проведения оперативных вмешательств используются несколько шкал, наиболее популярны – шкала Американской ассоциации анестезиологов - ASA (Эйтхенкед А.Р., 1999) и шкала Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов - МНОАР (Бунятин А.А., 1997), однако ни одна из них не учитывает сбор аллергологического анамнеза.

Возможности диагностики в периоперационном периоде ограничены временными сроками и тяжестью состояния пациента, методы исследования гиперчувствительности к ЛС до сих пор не стандартизированы. Тесты *in vivo* (кожные, сублингвальные и провокационные дозирующие тесты, в России – тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов – ТТЕЭЛ) являются «золотым стандартом» диагностики РГЛС, хотя они разработаны и используются для выявления

иммунологически опосредованной гиперчувствительности лишь к отдельным группам ЛС (Ильина Н.И., 2012, Pichler W., 2007). Данных о значимости указанных выше тестов в диагностике гиперчувствительности к опиоидным анальгетикам, средствам для наркоза, миорелаксантам недостаточно. Таким образом, отсутствие унифицированного протокола аллергологического обследования и инструментов для оценки риска развития РГЛС в периоперационном периоде является важной проблемой, поскольку в хирургической практике необходимо в кратчайшие сроки прогнозировать развитие РГЛС и определить спектр потенциально опасных лекарств, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** изучить структуру клинических форм РГЛС в периоперационном периоде и разработать алгоритм их прогнозирования и диагностики.

#### **Задачи исследования**

1. Провести катамнестический анализ частоты и структуры клинических форм РГЛС у пациентов в периоперационном периоде в условиях многопрофильного стационара на основании данных медицинской документации;
2. Разработать и валидизировать опросник с целью определения степени риска РГЛС у пациентов в периоперационном периоде;
3. Определить оптимальные концентрации и дозы рабочих растворов ЛС с целью их использования для аллергологического обследования пациентов в периоперационном периоде;
4. Изучить спектр лекарственных средств, вызвавших реакции гиперчувствительности в периоперационном периоде, на основании комплексного аллергологического обследования с использованием тестов *in vivo* и *in vitro*;
5. Провести сравнительный анализ степени тяжести клинических проявлений РГЛС в зависимости от выявленного причинно-значимого медикамента.

#### **Научная новизна**

Впервые в России получены важные данные о жизнеугрожающих реакциях гиперчувствительности на лекарственные препараты в периоперационном периоде.

Впервые в России на большом статистическом материале изучена частота и клинические формы РГЛС, а также спектр медикаментов, их вызывавших, при проведении оперативных вмешательств с анестезиологическим пособием на примере многопрофильного стационара.

Установлено, что 64% РГЛС в периоперационном периоде могут быть опосредованы иммунологическими механизмами, что обосновывает необходимость специфического клинико-иммунологического и аллергологического обследования пациентов с РГЛС в анамнезе с целью исключения повторных реакций.

Впервые определены факторы риска РГЛС в периоперационном периоде, представлены доказательства наличия взаимосвязи между данными аллергологического анамнеза и частотой развития РГЛС у пациентов в периоперационном периоде.

Впервые в России получены данные, свидетельствующие о важной причинно-значимой роли антибиотиков и миорелаксантов в развитии РГЛС в периоперационном периоде.

Впервые доказана зависимость характера клинических проявлений РГЛС от фармакологической группы причинно-значимого медикамента.

### **Практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования представлены важные данные о распространенности и клинических формах РГЛС на примере работы многопрофильной клиники, которые обосновывают необходимость выявления на предоперационном этапе групп риска развития РГЛС во время проведения операции.

Разработан и внедрен в практику алгоритм диагностики РГЛС, включающий специализированный опросник и протокол аллергологического обследования, с целью снижения осложнений оперативных вмешательств с анестезиологическим пособием.

Составлен и валидизирован специализированный опросник для количественной оценки риска РГЛС в периоперационном периоде, позволяющий разделить пациентов на группы с низким, средним, высоким и очень высоким риском их развития.

Разработан протокол специфического аллергологического обследования пациентов с высоким риском РГЛС в специализированном аллергокабинете.

Определены концентрации рабочих растворов ЛС для проведения кожных тестов, подобраны дозы препаратов и условия для проведения провокационного дозирующего тестирования, не вызывающие ложноположительных результатов.

Разработан и внедрен в практику протокол тестов *in vivo* с наркотическими и психотропными веществами, а также формы отчетности.

Предложена и обоснована тактика ведения пациентов с учетом степени риска РГЛС в периоперационном периоде, определяющая порядок и последовательность действий врача при выборе объема анестезиологического пособия и премедикации.

Разработаны практические рекомендации для врачей аллергологов-иммунологов, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения мониторинга и экспертизы РГЛС, направленные на улучшение качества оказания медицинской помощи хирургическим пациентам.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации внедрены в ЦКБ РАН.

#### **Апробация диссертации**

Результаты диссертационной работы представлены на межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы» (Казань, 2012 г.), на XII международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (Москва, 2013 г.), на XIII международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (г. Москва, 2015 г.).

**Публикации по теме диссертации:** 8 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 52 страницы, включая 6 статей в научных журналах из перечня российских рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций, 2 работы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения и выводов. Библиографический

указатель включает 123 источника, из них 26 отечественных, 97 зарубежных. Работа содержит 16 таблиц, 11 рисунков, 3 схемы, 4 фотографии.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на клинической базе кафедры иммунологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова - в ЦКБ РАН и в ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России в период с 2010 по 2014 гг.

За время проведения работы отобрана группа I из 18506 пациентов [11456 (61,9%) женщин и 7050 (38,1%) мужчин в возрасте от 17 до 89 лет, средний возраст  $55,0 \pm 0,2$  лет], которым выполнено суммарно 23000 операций с анестезиологическим пособием в ЦКБ РАН в период с 2010 по 2012 гг. Обследование указанной группы пациентов включало оценку объема хирургического вмешательства, анестезиологического пособия, выявление острых РГЛС в периоперационном периоде и проводилось с использованием внутрибольничной информационной системы управления (ИСУ ЦКБ РАН).

В процессе исследования из всех 18506 пациентов была выделена группа II из 3240 пациентов [2398 (74%) женщин и 842 (26%) мужчин в возрасте от 18 до 85 лет, средний возраст  $50,3 \pm 0,3$  лет] с указаниями на аллергические заболевания в медицинской документации. Исследование данной группы пациентов включало оценку аллергологического анамнеза, объема хирургического вмешательства и анестезиологического пособия, а также выявление острых РГЛС в периоперационном периоде.

Среди всех прооперированных пациентов ( $n=18506$ ) была выделена группа III из 53 пациентов, у которых с 2010 по 2012 годы в ЦКБ РАН были зарегистрированы острые РГЛС в периоперационном периоде, включавшая 23 пациента из группы II с указаниями на аллергические заболевания в медицинской документации и 30 пациентов без отягощенного аллергологического анамнеза.

Все 53 пациента из группы III были осмотрены врачом аллергологом-иммунологом в острый период РГЛС, а затем обследованы в кабинете общей аллергологии и иммунопатологии ЦКБ РАН. Диагноз РГЛС был установлен на



основании сопоставления клинических проявлений реакций гиперчувствительности и времени введения медикаментов. Обследование пациентов из группы III (n=53) включало клинико-лабораторные методы и аллергологические методы обследования.

Помимо этого, сформирована группа из 20 здоровых добровольцев, не имеющих медицинского образования, для валидизации опросника, подбора концентраций рабочих растворов и доз ЛС для проведения кожных и провокационных дозирующих тестов.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Все пациенты и добровольцы подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

**Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования** проводились пациентам с острыми РГЛС в периоперационном периоде и для отбора здоровых добровольцев. Клинико-лабораторные методы включали сбор анамнеза жизни и болезни, физикальный осмотр, лабораторные методы. Инструментальные методы включали мониторинг ЭКГ, спирометрию, пневмотахографию, капнографию, пульсоксиметрию. Осуществлялись осмотры стоматологом и психиатром.

### **Методы аллергологического обследования**

#### Методы оценки аллергологического анамнеза у пациентов из группы II

Для оценки степени риска РГЛС в периоперационном периоде у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом мы разрабатывали специализированный опросник. Надежность опросника проверяли методом «тест-ретест» и вычислением коэффициента  $\alpha$  Кронбаха. После заполнения опросника проведено интервьюирование пациентов с опросом их мнения относительно формулировки вопросов опросника для оценки содержательной валидности. Конструктивную валидность оценивали методом «известных групп» (Новик А.А., 2002).

#### Аллергологическое обследование пациентов из группы III с РГЛС в периоперационном периоде (n=53).

Обследование пациентов с РГЛС проводилось в 2 этапа по представленной ниже методике. На первом этапе в острый период реакции осуществлялась оценка аллергологического анамнеза, клинических проявлений РГ, измерение уровня

триптазы в сыворотке крови (в случае немедленных РГЛС 2-4 степени). На втором этапе через 6 - 12 недель после разрешения симптомов РГЛС проводилось последовательное аллергологическое исследование, включавшее тесты *in vivo* с медикаментами, указанными в медицинской документации пациента. Тест с каждым ЛС проводили в один день по методикам, представленными ниже. Последовательное выполнение тестов проводили по правилу «достижения успеха»: тестирование прекращали, если на соответствующем этапе исследования получали положительный результат (то есть наличие реакции); со следующим ЛС возможно было продолжение тестирования не ранее, чем через 7 дней.

### *Методики аллергологического обследования пациентов из группы III*

1. Аллергологический анамнез и фармакологический анамнез собирали по общепринятой методике (Хаитов Р.М., 2002).
2. Оценка клинических проявлений РГ включала указанные выше клинико-лабораторные методы и подразделение немедленных РГЛС на 4 степени тяжести по шкале, предложенной Европейским обществом по лекарственной аллергии (ENDA), входящим в состав Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) (Mertes P., 2011).
3. Оценка изменения базового уровня триптазы проводилась пациентам с РГЛС немедленного типа 2-4 степени тяжести. Забор венозной крови для определения триптазы осуществляли дважды. Первый образец крови забирали в течение 15-120 мин с момента возникновения симптомов РГЛС, второй – через 24 ч. Измерение уровня триптазы осуществляли методом иммунофлуоресцентного анализа (CAP System, Pharmacia Diagnostic AB, Uppsala, Sweden). Значимым считалось повышение базового уровня триптазы выше 11,4 нг/мл (Pharmacia and UpJohn, 2001).
4. Prick-тесты с серийными водно-солевыми аллергенами (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь, Россия) выполнены и оценены согласно общепринятой методике (Адо А.Д., 1969).
5. Prick-тест со стандартизированным аллергеном латекса (Alyostal, Stallergenes SA, Antony, France) проводили и оценивали согласно инструкции.

6. Тесты для оценки гиперчувствительности к анестетикам (прокаин, лидокаин, мепивакаин, бупивакаин), антибиотикам (амоксциллин, цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин, имипенем/циластатин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, пефлоксацин), нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) (метамизол натрия, кеторолак, кетопрофен, парацетамол, диклофенак).

А) ТТЕЭЛ и Б) сублингвальный тест проведены и оценены по стандартной методике (Адо А.Д., 1986 г., Хаитов Р.М., 2002).

В) Методика провокационных дозирующих тестов предусматривала последовательное введение, начиная с малых доз, с последующим повышением количества вводимого препарата до средней терапевтической дозы ЛС (Schatz M., 1992, Aberer W., 2003, Gollapudi R., 2004, Messaad D., 2004, Chaudhry T., 2012). Средняя терапевтическая доза ЛС определялась инструкцией соответствующего ЛС. При отсутствии реакции на placebo тестирование продолжали с приготовленными ex tempore растворами ЛС. После теста - наблюдение в течение 2 ч, через 24 ч, 48 и 72 ч - врачебные осмотры. Изменения базового уровня сывороточной триптазы (перед тестированием и через 1 ч после введения терапевтической дозы каждого ЛС) и эозинофилии в периферической крови и назальном секрете (перед тестированием и через 6 ч после введения терапевтической дозы ЛС) оценивали для выявления косвенных признаков системных и местных реакций в дополнение к физикальным методам обследования. Результат теста считался отрицательным, если в течение 72 ч после введения терапевтической дозы препарата у пациента не было выявлено симптомов РГЛС, отсутствовало повышение уровня сывороточной триптазы, эозинофилии крови и назального секрета. Методика провокационных дозирующих тестов была отработана отдельно на группе из 20 здоровых добровольцев с целью изучения ложноположительных результатов.

7. Тесты для оценки гиперчувствительности к наркозным средствам (пропофолу, кетамину, мидазоламу), миорелаксантам (атрокуриуму, суксаметониуму, пипекурониуму), морфину, декстрану, гепарину, рентгеноконтрастным веществам (амидотризоату, йодиксанолу, йопромиду, йоверсолу), ванкомицину:

А) При постановке модифицированного patch-теста раствор тестируемого ЛС, эмульгированный в ланолиново-вазелиновой основе, накладывали на кожу спины.

Эмульсию накрывали прозрачной полупроницаемой полиуретановой пленочной повязкой (Tegaderm™, ЗМ™), фиксировали лейкопластырем (Omnifix™, Hartmann). Для исключения контактной гиперчувствительности к компонентам основы на кожу спины накладывали ланолин и вазелин (отрицательный тест контроль). Оценку теста проводили через 20 мин, 24, 48 и 72 ч по стандартной методике (Хаитов Р.М., 2002).

Б) Prick-тесты и В) внутрикожные тесты с растворами ЛС проводили и оценивали согласно общепринятой методике постановки кожных тестов с неинфекционными аллергенами (Адо А.Д., 1969).

8. Для оценки гиперчувствительности к повидон-йоду и хлоргексидину использовался модифицированный patch-тест. Оценку теста проводили через 20 мин, 24, 48, 72 ч по общепринятой методике (Хаитов Р.М., 2002).

Концентрации рабочих растворов для проведения кожных тестов с ЛС были отработаны отдельно на группе из 20 здоровых добровольцев. Всем 20-ти здоровым добровольцам, проводили patch-, prick- и внутрикожные тесты с указанными выше ЛС. Тесты проводили, начиная с разведения жидких форм ЛС 1:10000 стерильным 0,9% раствором хлорида натрия, при получении отрицательного результата концентрацию тестируемых растворов увеличивали в 10 раз, и достигали в итоге концентрации раствора коммерческой формы препарата. Рабочие растворы были приготовлены *ex tempore*. При получении положительного результата дальнейшее повышение дозы тестируемого раствора не проводилось, и предыдущая считалась максимальной. В качестве действующей концентрации итоговых рабочих растворов для проведения тестирования выбирали растворы с максимальной концентрацией, не вызвавшей местной реакции ни у одного здорового добровольца при соответствующем способе введения.

### **Методы статистической обработки**

Полученные результаты подвергли обработке стандартными методами параметрической и непараметрической статистики с применением программ Microsoft Excel и Biostat 2009. Для количественных переменных указаны среднее арифметическое и доверительная вероятность ( $p < 0,05\%$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты обследования пациентов из группы I (n=18506)**

Большинство выполненных операций были плановые (90%), среди методик анестезии чаще использовался наркоз (62%), реже – спинальная, местная и регионарная анестезии (38%).

У 53 пациентов из 18506 прооперированных были зарегистрированы острые РГЛС в периоперационном периоде. Таким образом, частота РГЛС составила  $0,29 \pm 0,04\%$ , т.е. у 1 из 350 прооперированных пациентов.

### **Результаты валидации специализированного опросника для оценки риска РГЛС в периоперационном периоде**

Установлено, что опросник имеет высокие показатели надежности. Воспроизводимость ответов, оцененная методом «тест-ретест», составила 95%. Коэффициент надежности Кронбаха  $\alpha$ -81%. В группе контроля все 20 респондентов набрали 0 баллов по опроснику. При оценке валидности опросника методом «известных групп» определены достоверные различия в показателях больных аллергическими заболеваниями и практически здоровых лиц.

Среди пациентов с аллергическими заболеваниями, заполнивших опросник, у 23 в периоперационном периоде возникли острые РГЛС. После подсчета набранных баллов по опроснику для пациентов, набравших n баллов, определяли относительную и результирующую частоту возникновения РГЛС.

### **Результаты обследования пациентов из группы II с отягощенным аллергоанамнезом с помощью специализированного опросника**

Результирующая частота возникновения РГЛС в раннем постоперационном периоде для пациентов, набравших 1 балл, составила 0,18%; для пациентов, набравших 2 балла – 1,07%; для набравших 3 балла – 8,22%; для набравших 4 балла – 11,55%; для набравших 5 баллов – 13,93%; для набравших от 6 до 10 баллов - 16,26%.

Результирующая частота РГЛС для пациентов, набравших от 11 до 17 баллов была самой высокой и составила 23,41%. На рисунке 2 представлено сопоставление результирующей частоты возникновения РГЛС в периоперационном периоде среди пациентов с отягощенным аллергоанамнезом от числа баллов, набранных по

опроснику. У респондентов, набравших 1-2 балла, степень риска была расценена как низкая, у набравших 3-5 баллов - как средняя, у набравших 6-10 баллов - как высокая и у набравших 11 и более баллов - как очень высокая.

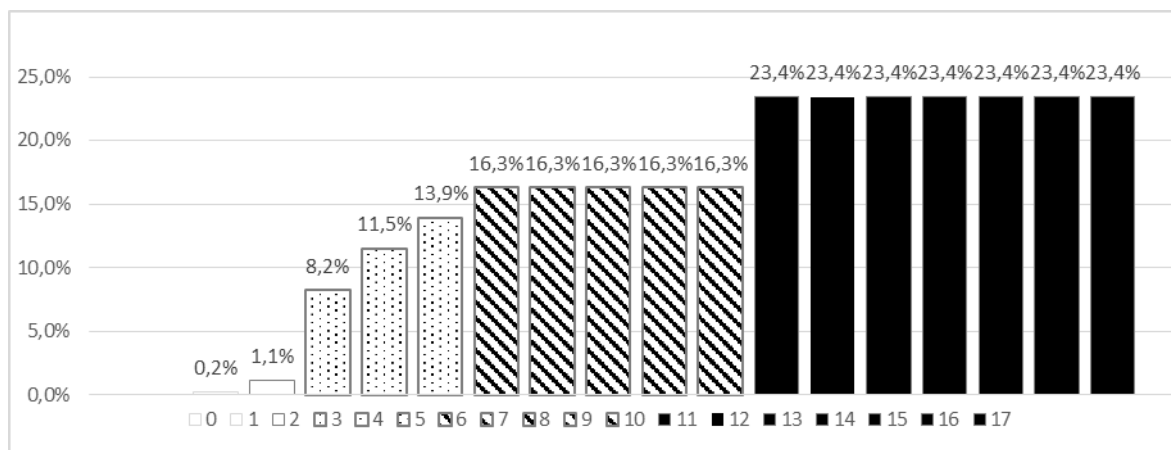


Рис. 1. Сопоставление результирующей частоты возникновения РГЛС в периоперационном периоде и соответствующего числа баллов по шкале опросника

Таким образом, установлено возрастание результирующей частоты РГЛС у пациентов при увеличении количества баллов, набранных по опроснику, а также возможность разделения пациентов на группы с низким, средним, высоким и очень высоким риском РГЛС в зависимости от количества итоговых баллов.

### **Концентрации и дозы рабочих растворов для проведения кожных и провокационных дозирующих тестов**

В настоящем исследовании все результаты провокационных дозирующих тестов со всем спектром исследуемых медикаментов у здоровых добровольцев были отрицательными.

Концентрации рабочих растворов ЛС, не вызывавшие ложноположительных результатов кожных тестов у здоровых добровольцев, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Концентрации рабочих растворов медикаментов для кожных тестов.

Название официального лекарственного средства на латинском языке	Концентрация официального раствора, мг/мл	Patch-тест		Prick-тест		Внутрикожный тест	
		Разбавление официального раствора	Концентрация рабочего раствора, мг/мл	Разбавление официального раствора	Концентрация рабочего раствора мг/мл	Разбавление официального раствора	Концентрация рабочего раствора, мг/мл
Sol. Atrocurii 1% 2,5ml	10	-	10	-	10	1/100	0,1
Sol. Suxamethonii 2% 5 ml	20	1/10	2	1/10	2	1/100	0,2
Sol. Pipecuronii 0.2% 2 ml	2	-	2	-	2	1/100	0,02
Em. Propofoli, 1% 50 ml	10	-	10	-	10	1/10	1
Sol. Midazolami 0,5% 1 ml	50	-	50	-	50	1/10	5
Sol. Ketamini 5% 2 ml	10	-	10	-	10	1/10	1
Sol. Phentanyli 0,005% 2 ml	0,05	-	0,05	-	0,05	1/10	5
Sol. Morphini 1% 1 ml	10	1/10	1	1/10	1	1/1000	0,01
Sol. Povidon-iodi 10% 30 ml	100	-	100	-	100	1/10	0,01
Pulv. Vancomycini 0,5 g	50	1/100	0,5	1/100	0,5	1/1000	0,05
Sol. Sodii amidotriazoatis, 76% - 20 ml	760	-	760	-	760	1/10	76
Sol. Iodixanoli 32% - 20 ml	320	-	320	-	320	1/10	32
Sol. Iopromidi 37% - 30ml	370	-	370	-	370	1/10	37
Pulv. Vancomycini 0,5 g	50	1/100	0,5	0,02	1/100	0,5	0,02
Sol. Sodii amidotriazoatis 76% - 20 ml	760	-	760	0,02	-	760	0,02
Sol. Iodixanoli 32% - 20 ml	320	-	320	0,02	-	320	0,02
Sol. Iopromidi 37% - 30ml	370	-	370	0,02	-	370	0,02
Sol. Iohexoli 30% - 50 ml	300	-	300	0,02	-	300	0,02
Sol. Iobitridoli 35% - 50 ml	350	-	350	0,02	-	350	0,02
Sol. Enoxaparini 6000 ME/ml – 0,4 ml	6000	-	6000	0,02	-	6000	0,02
Sol. Dextrani 10% - 100 ml	100	-	100	0,02	-	100	0,02

«-» - неразведенный раствор

### Результаты обследования пациентов с острыми РГЛС в периоперационном периоде (n=53)

#### Клиническая характеристика обследованных пациентов

Среди пациентов с острыми РГЛС были 31 женщина, 22 мужчины, в возрасте от 22 до 85 лет; средний возраст пациентов составил 52,6±2,4 года.

У 20 пациентов (37,74%) в анамнезе были оперативные вмешательства с анестезиологическим пособием, у 3 из них в анамнезе имелись указания на РГЛС во время предыдущих операций. Достоверных различий соотношения методов анестезии в группах всех прооперированных пациентов и пациентов с острыми РГЛС не было выявлено ( $z=0,17$ ,  $z=0,81$ ,  $z=0,12$ ,  $p>0,05\%$ ).

У 40 из 53 пациентов (75,5%) РГЛС носили немедленный характер, причем у 20 пациентов (37,7%) проявлялись в виде анафилаксии. РГЛС немедленного типа возникали в предоперационном (14 пациентов), интраоперационном (13 пациентов) и в раннем постоперационном периодах (13 пациентов). У остальных 13 пациентов (24,5%) реакции носили замедленный (отсроченный) характер и развились в раннем постоперационном периоде.

#### Аллергологический анамнез обследованных пациентов

Из 53 обследованных пациентов у 23 (43%) в анамнезе имелись указания на аллергические заболевания: у 18 (32%) – на перенесенные РГЛС, в том числе на медикаменты, используемые в периоперационном периоде - у 9 (17%), и РГ, возникшие в периоперационном периоде – у 3 (6%). Что не было учтено врачом хирургического профиля на предоперационном этапе, в результате у пациентов развились повторные РГЛС.

Указания на наличие аллергического ринита имелись у 2 пациентов (4%), бронхиальной астмы и аллергического ринита - у 4 (8%), пищевой аллергии к фруктам - у 5 (9,4%). У всех 6 пациентов с атопией РГЛС в периоперационном периоде протекали по немедленному типу.

Характеристика клинических проявлений и результатов аллергологического обследования пациентов с острыми РГЛС немедленного типа в периоперационном периоде

Немедленные РГЛС в половине случаев проявлялись в виде анафилаксии (у 20 пациентов). У других 20 пациентов - в виде изолированных кожных проявлений, ангиоотеков. Распределение немедленных РГЛС в зависимости от степени тяжести, оцененной по шкале Mertes P., представлено в таблице 2.



Таблица 2. Клинические проявления немедленных РГЛС в периоперационном периоде (n=40)

<b>Клинические проявления РГЛС</b>	<b>Всего (%)</b>
РГЛС 1 степени тяжести	20 (50%)
Генерализованная эритема	1
Крапивница	9
Ангиоотек	3
Крапивница и ангиоотек	7
РГЛС 2 степени тяжести	<b>13 (32,5%)</b>
Крапивница/эритема + снижение САД*	7
Крапивница/эритема + респираторные проявления**	4
Ангиоотек + респираторные проявления	1
Снижение САД + респираторные проявления	1
РГЛС 3 степени тяжести	<b>6 (15%)</b>
Снижение САД*+ схваткообразные боли в животе + потеря сознания + непроизвольное мочеиспускание, дефекация	1
Ангиоотек + снижение САД* + потеря сознания + непроизвольное мочеиспускание/дефекация + респираторные проявления	1
Ангиоотек + снижение САД* + респираторные проявления	1
Крапивница + снижение САД* +респираторные проявления + непроизвольное мочеиспускание/дефекация	1
Генерализованная эритема + снижение САД* + потеря сознания + схваткообразные боли в животе + непроизвольное мочеиспускание, дефекация	2
РГЛС 4 степени тяжести	<b>1 (2,5%)</b>
Ангиоотек + снижение САД* + респираторные проявления + непроизвольное мочеиспускание, дефекация +клиническая смерть	1

\*САД ниже 90 мм рт. ст. или снижение САД на 30% от исходного;

\*\*Респираторные проявления - кашель, одышка, удушье, дистантные хрипы, гипоксемия.

Всем пациентам оказаны терапевтические и реанимационные мероприятия в соответствующем объеме. Симптомы РГЛС разрешились полностью. Летальных исходов не было.

В качестве маркера анафилаксии уровень триптазы исследовали у 20 пациентов в острый период РГЛС 2-4 степени. Лишь у 3 из 20 пациентов было выявлено значимое повышение уровня триптазы. У других 17 пациентов, в том числе у

пациента с РГЛС 4 степени тяжести, сопровождавшейся клинической смертью, уровень триптазы не был повышен.

#### Результаты специфического аллергологического обследования

У 20 из 40 пациентов с РГЛС немедленного типа (50%) в анамнезе были указания на аллергические заболевания: сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам подтверждена у 6 пациентов (15%); у 15 пациентов (37,5%) были ранее зарегистрированы РГЛС. Статистически значимых различий степени тяжести клинических проявлений РГЛС у пациентов с атопией и других пациентов не выявлено (Критерий Манна-Уитни  $Z = 0,577$ ,  $p=0,564$ ).

У 9 пациентов получены положительные результаты ТТЕЭЛ с антибиотиками, у 4 – с лидокаином, у 3 – с НПВС. У пациентов с отрицательными результатами ТТЕЭЛ результаты сублингвальных и провокационных дозирующих тестов с соответствующими ЛС оказались отрицательными.

Все результаты patch- и prick-тестов с медикаментами оказались отрицательными в группе пациентов с РГЛС немедленного типа. Среди кожных тестов наиболее информативным оказался внутрикожный тест, оцененный через 20 мин. После получения отрицательных результатов patch- и prick- тестов у 13 пациентов результаты внутрикожных тестов с соответствующими ЛС были положительными: у 9 пациентов - с миорелаксантами, у 3 - с рентгеноконтрастными веществами, у 1 - с ванкомицином.

Суммируя полученные результаты, у 9 пациентов выявлена гиперчувствительность к антибиотикам, у 9 – к миорелаксантам, у 4 – к лидокаину, у 3 – к НПВС и у 3 – к амидотризоату. Причем, у 3-х пациентов результаты тестов оказались положительными одновременно с двумя антибиотиками: у 1 - с ципрофлоксацином и цефтриаксоном, у 1 – с ципрофлоксацином и цефазолином, и у 1 – с левофлоксацином и ванкомицином. Среди 9 пациентов с положительными результатами тестирования с миорелаксантами у 5 (56%) оказались положительными результаты тестов одновременно с суксаметонием и атрокурием, у двух – только с суксаметонием и у двух – только с атрокурием.

Положительные результаты тестов хотя бы с 1 из подозреваемых ЛС были получены у 28 из 40 пациентов с РГЛС немедленного типа (70%), из них была сформирована группа 1. У 12 пациентов (30%), образовавших 2-ю группу, не получено положительных результатов тестирования ни с одним из «подозреваемых» ЛС. При сопоставлении степеней тяжести клинических проявлений у пациентов из 1 и 2 групп различия оказались статистически значимыми ( $ZT = 2,568$ , уровень значимости  $p < 0,05$ ). Клинические проявления РГЛС в периоперационном периоде у пациентов в группе 1 были тяжелее, чем в группе 2, что вероятно, обусловлено участием иммунологического механизма в развитии РГЛС у пациентов 1 группы.

При сопоставлении клинических проявлений реакций гиперчувствительности и причастных к их возникновению ЛС получены следующие результаты. Выявлены статистически значимые различия между клиническими проявлениями реакций на различные группы препаратов (критерий Крускалла-Уолиса  $H = 18,32$ ,  $v = 4$ ,  $p < 0,05$ ). В частности, клинические проявления РГ на миорелаксанты (Критерий Данна  $Q = 3,43$ ), местные анестетики (Критерий Данна  $Q = 3,16$ ) и рентгеноконтрастные вещества (Критерий Данна  $Q = 2,96$ ) были тяжелее, по сравнению с реакциями на антибиотики ( $k=5$ ,  $p < 0,05$ ). Различия между другими группами оказались статистически незначимыми.

Все 13 случаев РГЛС в интраоперационном периоде протекали в виде анафилаксии и были вызваны миорелаксантами - у 9 пациентов (69%), лидокаином – у 1 пациента (7,7%) и амидотризоатом – у 1 пациента (7,7%).

### **Результаты клинико-аллергологического обследования группы пациентов с острыми РГЛС замедленного типа в периоперационном периоде**

РГЛС замедленного типа проявлялись в виде распространенной экзантемы (10 случаев) и в виде аллергического контактного дерматита (3 случая). В анамнезе у 3 пациентов ранее отмечались РГЛС. У других 10 пациентов аллергических заболеваний в анамнезе не было. Тесты с атопическими аллергенами были отрицательными у всех 13 пациентов. У 6 из 13 (46%) пациентов с РГЛС замедленного типа удалось установить причинно-значимый аллерген. У других 7 пациентов (54%) все тесты с «подозреваемыми» ЛС были отрицательными. Получены

положительные результаты patch-тестов: с повидон-йодом - у 3 пациентов (23,1%), с рентгеноконтрастным веществом (йодиксанолом) – у 1 (7,7%), положительные результаты ТТЕЭЛ были получены у 1 пациента с ципрофлоксацином, у 1 - с кеторолаком. С другими «подозреваемыми» ЛС все последовательно проведенные ТТЕЭЛ, сублингвальные, кожные и провокационные дозирующие тесты дали отрицательные результаты.

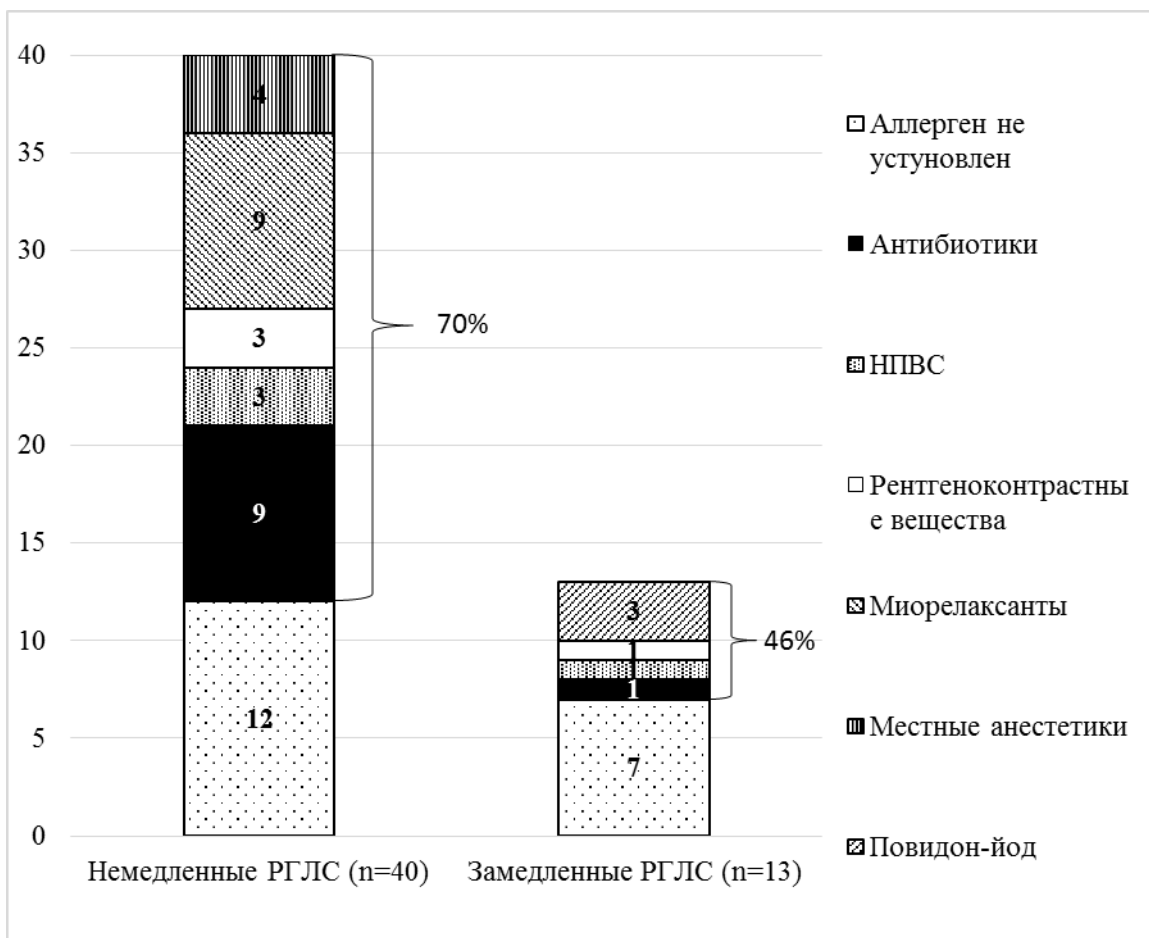


Рис. 2 – Число положительных результатов тестов с ЛС у пациентов с РГЛС немедленного и замедленного типов в периоперационном периоде

Анализируя полученные результаты, доля иммунологически опосредованных РГЛС в периоперационном периоде составила 64% и оказалась ниже у пациентов с замедленными РГЛС (46%), чем у пациентов с немедленными РГЛС (70%) (рис. 2). Все РГЛС, вызванные миорелаксантами и местными анестетиками, протекали по

немедленному типу. При этом, миорелаксанты были причиной наиболее тяжелых РГЛС в виде анафилаксии, возникавших непосредственно во время операции. У 3 из 13 пациентов с замедленными РГЛС получены положительные результаты аппликационных тестов с повидон-йодом, в отличие от группы пациентов с немедленными РГЛС, у которых все результаты тестов с антисептиками были отрицательными.

Результаты тестов с наркозными средствами, опиоидными анальгетиками, гепарином, декстраном и аллергеном латекса оказались отрицательными у всех пациентов с РГЛС как замедленного, так и немедленного типа.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В результате проведенного исследования разработана тактика ведения пациентов в зависимости от риска РГЛС в периоперационном периоде (рис. 3) и предложен протокол специфического аллергологического обследования пациентов с выявленным риском РГЛС (рис. 4), с целью повышения качества оказания медицинской помощи хирургическим пациентам.

### **ВЫВОДЫ**

1. Частота возникновения реакций гиперчувствительности на лекарственные средства в периоперационном периоде в многопрофильном стационаре составила 0,3% (1:350 прооперированных пациентов), из них 64% случаев обусловлены иммунологическими механизмами.
2. Среди пациентов с острыми реакциями гиперчувствительности в периоперационном периоде замедленный тип реакции был выявлен в 25% случаев, немедленный тип - в 75% случаев, причем у половины из них в виде анафилаксии с системными, в том числе угрожающими жизни проявлениями.
3. Разработан специализированный опросник, который позволяет оценить степень риска острых реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам в периоперационном периоде.
4. Высокая степень риска развития РГЛС определяется следующими факторами: наличием в анамнезе перенесенных реакций гиперчувствительности в

периоперационном периоде и неконтролируемым течением аллергических заболеваний, низкая степень риска – наличием в анамнезе аллергических заболеваний в стадии стойкой ремиссии.

5. Определены концентрации и дозы рабочих растворов медикаментов, которые не вызывали ложноположительных и ложноотрицательных результатов и могут быть использованы для проведения кожных и провокационных дозирующих тестов.

6. У 34 из 53 пациентов (64%) с острыми РГЛС установлен причинно-значимый аллерген. Немедленные РГЛС были вызваны антибиотиками (9 пациентов), миорелаксантами (9 пациентов), местными анестетиками (4 пациента), НПВС (3 пациента) и амидотризоатом (3 пациента); замедленные РГЛС были вызваны повидон-йодом (3 пациента), антибиотиками (1 пациент), НПВС (1 пациент) и йодиксанолом (1 пациент).

7. Все выявленные реакции гиперчувствительности в интраоперационном периоде проявлялись в виде анафилаксии; в большинстве случаев (9 из 13 случаев (69%)) были вызваны миорелаксантами.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жукова, Д.Г. Реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам у пациентов, госпитализированных в многопрофильную клинику / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Цывкина Е.А. // Российский аллергологический журнал. – 2012. - №5. - Вып.1. - С.87-88.
2. Жукова, Д.Г. Алгоритм аллергообследования больных с подозрением на лекарственную гиперчувствительность в условиях многопрофильного стационара / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Цывкина Е.А. // Российский аллергологический журнал. – 2013. - №2. – Ч.2 - С.98-99.
3. Жукова, Д.Г. Современные представления о классификации и патогенезе реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Цывкина Е.А. // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №3. – С.11-17.

4. Жукова, Д.Г. Структура немедленных реакций гиперчувствительности на лекарственные средства в периоперационном периоде: клиническая характеристика, диагностика и оценка рисков / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Рахимова О.Ю. // Российский аллергологический журнал. - 2014. - №6. - С.9-20.
5. Жукова, Д.Г. Оценка риска реакций гиперчувствительности на лекарственные средства в периоперационном периоде с помощью специализированного опросника / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Цывкина Е.А. // Российский аллергологический журнал. – 2014. - №4. – С.18-25.
6. Жукова, Д.Г. Реакции гиперчувствительности на лекарственные средства в периоперационном периоде / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Цывкина Е.А. // Российский аллергологический журнал. - 2014. - №2. - С.3-11.
7. Жукова, Д.Г. Определение оптимальных концентраций и доз лекарственных средств для диагностики реакций гиперчувствительности в периоперационном периоде / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А. // Российский аллергологический журнал. – 2015. - №1. С. 5-17.
8. Жукова, Д.Г. Алгоритм верификации риска реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам в периоперационном периоде / Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А. // Российский медицинский журнал. - 2015 г. - №2. – С.16-22.

### **Используемые сокращения**

IgE – иммуноглобулин класса E; АД – артериальное давление; РГЛС – реакции гиперчувствительности на лекарственные средства; РГ – реакция гиперчувствительности; ЛС – лекарственное средство; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; САД – систолическое артериальное давление; ТТЕЭЛ – тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов.

<p><b>Часть I</b> <b>Заполняется врачом</b></p> <p>Ф.И.О. _____ Год рождения _____ Дата заполнения _____ 201 г.</p> <p><b>Пожалуйста, отметьте галочкой 1 или несколько ответов на каждый вопрос.</b></p> <p><b>1. Какими из ниже перечисленных заболеваний страдает пациент?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергия на латекс (3)</li> <li>• Пищевая аллергия к бананам, авокадо, каштанам, киви, персикам, папайе, дыне, картофелю, томатам (2)</li> <li>• Бронхиальная астма, и/или атопический дерматит, и/или аллергический ринит, и/или конъюнктивит, и/или хронические ангиотеки и/или крапивница (1)</li> <li>• Никаким из выше перечисленных (0)</li> </ul> <p><b>2. Имеются ли у пациента в анамнезе следующие проявления аллергии/гиперчувствительности к лекарственным средствам:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергические реакции во время или сразу же после анестезии/наркоза/хирургических операций (3)</li> <li>• Аллергия на анестетики (лидокаин, новокаин), антибиотики, средства для наркоза, опиоидные анальгетики, миорелаксанты, йод-содержащие препараты, обезболивающие средства (2)</li> <li>• Аллергия/реакции гиперчувствительности на другие медикаменты (1)</li> <li>• Аллергии на лекарства не было (0)</li> </ul> <p><b>Сумма баллов:</b></p>	<p><b>Часть II Заполняется пациентом.</b> <b>Отметьте галочкой наиболее подходящий каждому вопросу ответ</b></p> <p>1. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя приступы астмы (приступы затрудненного дыхания, удушья, свистящего дыхания, одышки при обычной нагрузке или в покое)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ежедневно (3)</li> <li>• Ежедневно (2)</li> <li>• Реже раза в неделю (1)</li> <li>• Ни разу (0)</li> </ul> <p>2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя приступы аллергического ринита/конъюнктивита, затруднения дыхания, проявления поллиноза (чихание, зуд в носу, зуд глаз/век, слизистые выделения из носа, слезотечение, заложенность носа)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чаще, чем раз в день (3)</li> <li>• Раз в день (2)</li> <li>• От 1 до 6 раз в неделю (1)</li> <li>• Ни разу (0)</li> </ul> <p>3. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя зудящие высыпания на теле, рецидивы крапивницы, ангиотеки (отеки Квинке)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чаще, чем раз в день (3)</li> <li>• Раз в день (2)</li> <li>• От 1 до 6 раз в неделю (1)</li> <li>• Ни разу (0)</li> </ul> <p>4. Какова была дополнительная потребность за последние 4 недели в использовании бронхолитических средств (сальбутамол, вентолин, беродуал, беротек, атровент и т.п.), сосудосуживающих (галазолин, нафтизин, ксимелин и т.п.), антигистаминных средств (кларитин, цетрин, супрастин, тавегил и т.п.), и/или инъекционных форм глюкокортикостероидов?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ежедневно (3)</li> <li>• Ежедневно (2)</li> <li>• Раз в месяц (1)</li> <li>• Ни разу (0)</li> </ul> <p><b>Сумма баллов:</b></p>
---	---



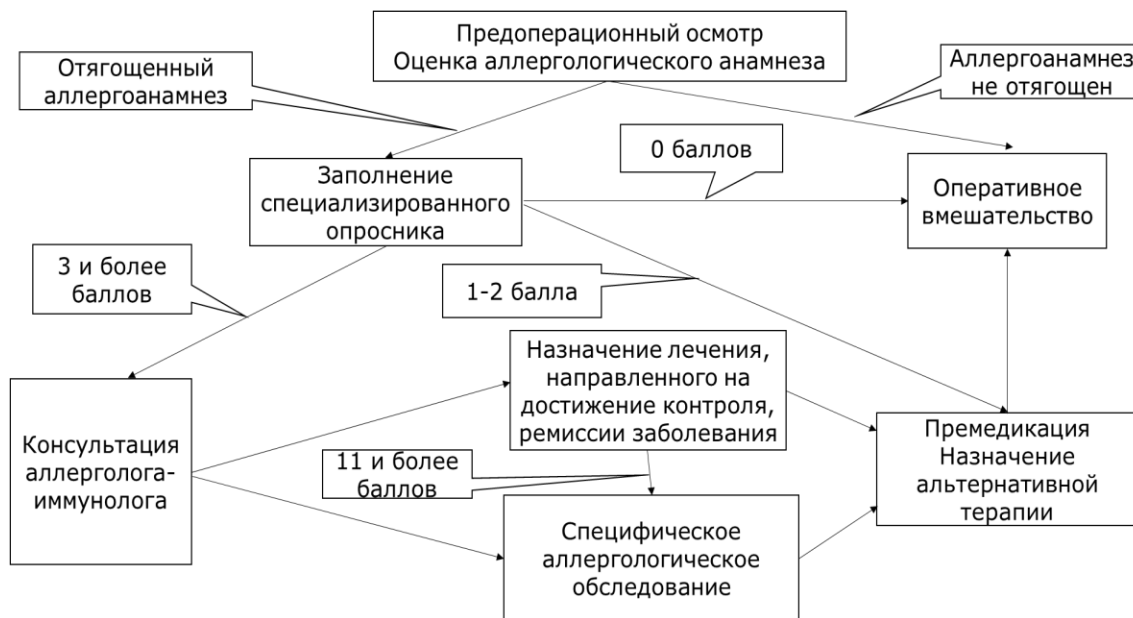


Рис. 3 - Тактика ведения пациентов с учетом риска РГЛС в приоперационном периоде



Рис. 4 - Протокол специфического аллергологического обследования РГЛС в периоперационном периоде