

На правах рукописи

**Лебедева
Наталья Владимировна**

**Особенности диагностики и тактики ведения пациентов, перенесших
реакции гиперчувствительности после введения йодсодержащих
рентгеноконтрастных средств**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

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

Москва, 2013

- Научный руководитель: Латышева Татьяна Васильевна,
доктор медицинских наук, профессор
заведующая отделением иммунопатологии
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА
России
- Официальные оппоненты: Ревякина Вера Афанасьевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением аллергологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
питания» РАМН
- Пампура Александр Николаевич,
доктор медицинских наук,
руководитель отдела аллергологии и
клинической иммунологии ФГБУ
«Московский научно-исследовательский
институт педиатрии и детской хирургии»
Росздрава
- Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «26» февраля 2014 г. в 14 часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.017.01. 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.
Автореферат разослан «_____» _____ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Г.О. Гудима

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Лекарственная аллергия (ЛА) относится к распространенным и социально-значимым аллергическим заболеваниям, характеризующимся тяжестью клинического течения, развитием осложнений и серьезным прогнозом. Механизмы развития ЛА до настоящего времени изучены недостаточно, что определяет трудности диагностики и профилактики этих реакций (Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2012, International consensus on drug allergy, 2013).

Отмечено, что побочные реакции на лекарственные средства (ЛС) встречаются у 1/10 населения планеты. При этом только 10% от всех побочных реакций обусловлено лекарственной гиперчувствительностью. Эти реакции могут различаться по клиническим проявлениям, степени тяжести, вплоть до летальных исходов (Ильина Н.И., Латышева Т.В., 2012).

Pichler W.J. et al. (2007) приводит сводные данные по ряду стран, где указывается, что ЛА встречается у 8-12% больных, и отмечается повсеместный рост числа аллергических реакций на медикаменты.

В последние годы обращает на себя внимание увеличение числа развития побочных эффектов на препараты, применяемые в ургентных ситуациях по жизненно-важным показаниям, такие как рентгеноконтрастные средства (РКС), миорелаксанты и другие препараты для общей анестезии (Brockow K., Ring J., 2010, Мачарадзе Д.Ш., 2012).

Современные йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (йРКС) нельзя считать абсолютно безопасными, поскольку они, как и любые лекарственные препараты, могут вызывать реакции гиперчувствительности, особенно при парентеральном введении (Trcka J., Schmidt C., Seitz C.S., 2008).

Механизмы развития побочных реакций на йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества до конца не установлены (Brockow K., Ring J., 2010). Ранее считалось, что йРКС в силу своей гиперосмолярности обладают хемотоксичностью, осмотоксичностью и ионотоксичностью по отношению к мембранам тромбоцитов, эндотелиальных клеток и базофилов, разрушение которых сопровождается высвобождением вазоактивных веществ и структурными изменениями молекул комплемента, факторов коагуляции, фибринолиза и

кининовой системы. На этой основе развиваются известные патофизиологические изменения в организме, имеющие свои клинические проявления (Хаитов Р.М., 2002; Pichler W.J., 2007). Таким образом, ранее считалось, что все реакции, развивающиеся на йРКС, не вызываются иммунологическими механизмами и относятся к неаллергическим реакциям.

Однако последние зарубежные данные свидетельствуют о том, что часть реакций гиперчувствительности после введения йРКС могут развиваться с участием иммунологических механизмов, которые доказываются с помощью проведения кожного тестирования с йРКС. Brockow K. et al. продемонстрировали, что как минимум 50% реакций гиперчувствительности к контрастным веществам обусловлены иммунологическими механизмами (Brockow K., Romano A., Aberer W. et al., 2009). В нашей стране до настоящего времени кожное тестирование с йРКС с этой целью пока не использовалось. Также не разработан вопрос о профилактике развития реакций гиперчувствительности у пациентов с ранее перенесенными реакциями после введения йРКС при необходимости повторного рентгеноконтрастного обследования. Одни источники описывают положительный результат проведения различных схем премедикации (Freed K., 2001), по другим данным, премедикация оказалась неэффективной для предотвращения развития тяжелых повторных реакций (Tramer M.R., von Elm E., Loubeyre P., 2006).

Таким образом, учитывая все возрастающее значение йРКС для всех видов лучевой диагностики, применяемых в миллионах рентгенологических исследований ежегодно, а также в связи с ростом тяжелых и смертельных реакций на введение йРКС, существует необходимость оценки уже имеющихся данных о развитии реакций после введения йРКС, определения информативности кожных тестов с йРКС, разработки алгоритма обследования больных с перенесенными реакциями, а также определения целесообразности проведения премедикации и тактики ведения больных при необходимости повторного рентгенологического исследования с введением контрастных средств.

Вышеизложенное определило актуальность выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: провести клинико-иммунологический анализ больных, перенесших реакции гиперчувствительности после введения йРКС, оценить

значимость и целесообразность проведения кожного тестирования для диагностики аллергической гиперчувствительности к йРКС, разработать алгоритм обследования и ведения таких больных.

Задачи исследования

1. Разработать анкету-опросник и провести по ней анкетирование больных, перенесших в анамнезе реакции после введения йРКС.
2. Сформировать группы больных, имевших в анамнезе непереносимость йодсодержащих препаратов и дать им клинико-иммунологическую характеристику.
3. Отработать методику проведения кожного тестирования с йРКС. Оценить информативность кожных тестов с йРКС для выявления аллергической гиперчувствительности к данным препаратам.
4. Выявить факторы риска, способствующие развитию аллергической гиперчувствительности к йРКС.
5. Разработать алгоритм обследования и тактику ведения больных, с перенесенными реакциями гиперчувствительности на йРКС.

Научная новизна

Впервые в России проведено комплексное обследование больных, перенесших в анамнезе реакции гиперчувствительности после введения йРКС, с различными клиническими проявлениями в сравнении со здоровыми донорами, больными с наличием атопии и больными, перенесшими рентгенконтрастное исследование без побочных реакций.

Впервые в России получены данные, свидетельствующие, что в патогенезе реакций гиперчувствительности после введения йРКС участвуют иммунологические механизмы как минимум в 30% случаев.

Установлено, что наличие атопии не влияет на частоту развития аллергической гиперчувствительности к йРКС.

Доказано, что основным прогностически неблагоприятным фактором развития аллергической гиперчувствительности к йРКС является ранее перенесенная реакция после введения йРКС.

Полученные в процессе проведения исследования данные опровергают ранее существующие теоретические представления о наличии непереносимости всех

йодсодержащих препаратов у больных с установленной гиперчувствительностью к йоду, доказывающие, что молекула йода не является причиной развития реакций гиперчувствительности, как это считалось ранее.

Получены данные, позволяющие предположить наличие перекрестной реактивности между йРКС различных групп со схожей химической структурой чаще встречающейся при замедленном типе гиперчувствительности к йРКС.

Впервые предложена модернизация существующего диагностического подхода для определения лекарственной аллергии с помощью проведения кожного тестирования с целью выявления гиперчувствительности к йРКС.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования получены важные для практического здравоохранения данные о необходимости проведения аллергологического обследования пациентов с ранее перенесенными реакциями гиперчувствительности на йРКС с целью предотвращения в будущем развития повторных более тяжелых реакций.

Разработан и внедрен алгоритм обследования пациентов с предполагаемой аллергией на йРКС с использованием специально разработанной анкеты-опросника и поэтапным проведением кожного тестирования по отработанной методике.

Показано, что, несмотря на наличие в анамнезе реакций после введения йРКС, при отрицательных результатах кожного тестирования таким пациентам не противопоказано проведение повторного рентгеноконтрастного исследования;

Определено, что почти у 50% пациентов иммунологический генез перенесенной реакции гиперчувствительности на йРКС можно исключить еще на этапе сбора фармакологического анамнеза, что позволяет снизить уровень гипердиагностики лекарственной аллергии к данным препаратам.

Показано отсутствие необходимости расширенного аллергологического обследования больным с наличием гиперчувствительности к йодсодержащим препаратам для местного применения перед проведением рентгеноконтрастного исследования, так как риск развития нежелательных реакций к йРКС у них не выше, чем в общей популяции.

Созданы алгоритмы ведения пациентов с доказанной аллергической гиперчувствительностью к йРКС и пациентов с неаллергической

гиперчувствительностью в случае необходимости повторного рентгеноконтрастного исследования.

Разработаны практические рекомендации для врачей аллергологов-иммунологов, которые могут использоваться в практике для повышения качества специализированной медицинской помощи.

Положения, выносимые на защиту

1. Представлена современная научная концепция об участии иммунологических механизмов в развитии реакций гиперчувствительности после введения йРКС.
2. Эффективным методом диагностики гиперчувствительности к йРКС является проведение кожного тестирования с данными препаратами.
3. Наличие в анамнезе перенесенной реакции после введения йРКС является основным прогностически неблагоприятным фактором развития повторной реакции.
4. Отсутствует корреляция между гиперчувствительностью к йоду и йРКС.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации внедрены в отделении иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (г. Казань, 25-27 сентября 2012 г.), на XII международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (г. Москва, 11-13 марта 2013 г.).

Публикации по теме диссертации: 5 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 22 печатные страницы в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов («Российский аллергологический журнал») и изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов

исследования, обсуждения результатов, заключения и выводов. Библиографический указатель включает 128 источников, из них 112 зарубежных, 16 отечественных. Работа содержит 12 таблиц, 3 рисунка, 3 схемы, 5 фотографий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в отделении иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в период с 2010 по 2013 годы. Всего за время проведения работы было проконсультировано 347 больных. Клиническим объектом для комплексного углубленного обследования явились больные (87 человек) с предположительно иммунологическим механизмом развития реакций гиперчувствительности после использования различных йодсодержащих препаратов.

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В работе использовались клиничко-лабораторные, функциональные, аллергологические, иммунологические методы обследования с использованием методов *in vivo* и *in vitro*.

На всех пациентов с подозрением на аллергию к йРКС и/или йоду заполнялась анкета-опросник.

Клиничко-лабораторные методы исследования

Клиничко-лабораторные методы включали: сбор анамнеза жизни и болезни, врачебный осмотр, лабораторные методы обследования, инструментальные методы, функциональные методы исследования.

Методы аллергологического обследования

Аллергологическое обследование больных включало сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, кожные тесты с небактериальными аллергенами и йодсодержащими препаратами, а также определение уровня общего IgE и специфических IgE-антител (по показаниям).

Сбор аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза

Аллергологический анамнез собирали по общепринятой методике, разработанной в НИАЛ АМН СССР под руководством академика АМН СССР

А.Д. Адо, у больных с аллергическими заболеваниями (поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.).

Сбор **фармакологического анамнеза** позволял выявить медикаменты, на которые у пациента возникают реакции непереносимости и получить предварительные сведения о механизмах развития гиперчувствительности: истинные аллергические реакции на медикаменты или псевдоаллергические.

Общий фармакологический анамнез собирали с использованием опросника, специально разработанного в клинике Института иммунологии, в котором подробно отмечали препараты, на которые развились аллергические реакции, время их развития после приема препарата и длительность реакции, особенности клинического течения аллергических реакций на медикаменты, чем купировались реакции и др. вопросы.

Особое внимание уделялось пациентам с реакциями непереносимости йРКС и препаратов йода. После сбора общего фармакологического анамнеза, на каждого пациента с предполагаемой непереносимостью препаратов йода, в том числе йРКС, врачом заполнялась анкета-опросник. За основу анкеты был взят Contrast Media ENDA Questionnaire Европейского общества по лекарственной аллергии (European Network for Drug Allergy), входящего в состав Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) (Demoly P., Kropf R., Pichler W.J., Bricher A., 1999). Анкета-опросник была адаптирована, дополнена и составлена с учетом международных требований по проведению подобных исследований. После анализа анкеты-опросника пациенты делились на две группы. У первой группы пациентов был заподозрен иммунологический механизм ранее перенесенной реакции после введения йРКС или местного использования препаратов йода, этой группе в дальнейшем было проведено клинико-иммунологическое исследование в полном объеме. У второй группы пациентов иммунологический характер перенесенной реакции был исключен, исследование этой группе больных не проводилось.

Кожные тесты

Прик-тесты с бытовыми, эпидермальными, пылевыми и пищевыми аллергенами

Кожное аллержотестирование было проведено всем обследованным больным для выявления у них атопии.

Использовались серийные аллергены из стандартных отечественных наборов. Техника постановки кожных тестов и оценка их результатов проводились согласно общепринятой методике (Хаитов Р.М., 2002).

Кожные тесты с йодсодержащими РКС и препаратами йода для местного применения

В ходе работы использовались следующие йодсодержащие препараты:

1. Урографин 76% (действующее вещество амидотризоат) 20 мл (Schering AG, Германия).
2. Омнипак 350 мг йода/мл (действующее вещество йогексол) 100 мл, омнипак 300 мг йода/мл 100 мл (Amersham Health, Ирландия).
3. Оптирей 350 мг йода/мл (действующее вещество йоверсол) 50 мл (Tusco Healthcare, Канада).
4. Ультравист 370 мг йода/мл (действующее вещество йопромид) 100 мл (Schering AG, Германия).
5. Ксенетикс 350 мг йода/мл (действующее вещество йобитридол) 100 мл (Guerbet, Франция).
6. Визипак 320 мг йода/мл (действующее вещество йодиксанол) 100 мл (Amersham Health for Nicomed, Ирландия).
7. Спиртовой раствор йода 5% 100 мл (ОАО «САМАРАМЕДПРОМ», Россия).
8. Раствор Люголя с глицерином 100 мл (ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика», Россия).
9. Бетадин раствор для наружного и местного применения 10% 120 мл (Egis, Венгрия).

В настоящей работе для определения наличия гиперчувствительности к йРКС использовались аппликационные тесты, прик-тесты и внутрикожные тесты с растворами йРКС. Концентрация и доза йРКС отработывалась отдельно для каждого вида тестирования на каждый препарат на 20 здоровых добровольцах. Для исключения развития неспецифической реакции кожи проведение тестов начиналось с разведения препарата 1:100 с последующим пошаговым увеличением. Основываясь на полученных данных, были подобраны оптимальные концентрации растворов йРКС для постановки кожных тестов: для прик-тестов, аппликационных тестов использовались неразведенные растворы йРКС, для внутрикожных тестов –

растворы йРКС в 10-тикратном разведении. В качестве положительного контроля используется 0,01% раствор гистамина, отрицательного контроля - 0,9% раствор натрия хлорида.

Далее было проведено вычисление специфичности кожных тестов с йРКС у 100 человек, отнесенных к группе контроля, для выявления раздражающего действия растворов йРКС на кожу (специфичность вычислялась как процент отрицательных контрольных случаев к положительным кожным тестам к каждому из испытывавшихся йРКС). 100 человек группы контроля были разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 человек, ранее не подвергавшиеся воздействию йРКС; 2-я группа – 35 человек, которым было проведено рентгеноконтрастное исследование без развития нежелательных реакций в период не позднее трех лет; 3-я группа – 45 человек с реакциями гиперчувствительности в анамнезе к препаратам йода для местного применения. У всех 100 человек контрольной группы получены отрицательные кожные тесты со всеми применяемыми йРКС. Таким образом, специфичность кожных тестов с йРКС составила 100%.

После отработки методики проведения кожных тестов с йРКС, было проведено обследование группы больных (n=87), включенных в настоящее исследование. Кожное тестирование у них начинали с проведения аппликационного теста с препаратами йода для местного применения (спиртовой раствор, раствор Люголя, раствор Бетадина). Тест оценивали через 20 минут, 1 час, 24 – 72 часа. Вне зависимости от полученного результата, далее проводилось тестирование с йРКС, включающее в себя поочередное проведение аппликационных, prick- и внутрикожных тестов.

Техника постановки кожных тестов, а также оценка результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике, предложенной А.Д.Адо (Хаитов Р.М., 2002).

Определение общего IgE и специфических IgE-антител в сыворотке крови

Уровень общего IgE определялся всем пациентам. Специфические IgE-антитела к основным ингаляционным аллергенам определялись методом РАСТ (радиоаллергосорбентный тест) с использованием CAP-System (Pharmacia CAP System, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) только по показаниям.

Методы статистической обработки

Результаты исследования обработаны и сравнены с использованием адекватных методов параметрической и непараметрической статистики. Для количественных переменных указаны среднее арифметическое и 95% доверительный интервал (ДИ). Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и относительного количества (процентов).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в отделении иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (заведующая отделением д.м.н., профессор Т.В. Латышева).

Всего за время проведения работы было проконсультировано 347 больных, обратившихся в отделение с предварительным диагнозом «лекарственная аллергия». После сбора общего фармакологического анамнеза из них была выделена группа из 136 человек с указанием в анамнезе на непереносимость различных йодсодержащих препаратов. Этим больным было проведено анкетирование по специально разработанной анкете-опроснику, в результате чего была выделена группа из 87 больных с предположительно иммунологическим механизмом развития перенесенной реакции на йодсодержащие препараты, которым было проведено углубленное клинико-иммунологическое обследование.

Клиническая характеристика обследованных больных (n=87)

Средний возраст больных составил $61,12 \pm 2,04$ (от 31 до 79 лет). По половому составу среди обследованных преобладали женщины: 53 женщины и 34 мужчины.

При клинико-лабораторном обследовании у 100% пациентов имелась патология органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, также была выявлена патология со стороны эндокринной системы (62%), почек (57,4%), бронхо-легочного аппарата (20,7%), что отражает общие тенденции роста патологии человека (табл.1).

Таблица 1 – Сопутствующие заболевания у больных с реакциями гиперчувствительности на препараты йода (n=87)

Заболевания	Количество больных (n=87)		
	муж	жен	всего/%*
Заболевания ЖКТ и гепато-билиарной системы:	34	53	87/100
- гастродуоденит	34	53	87/100
- ЯБЖ и/или 12-п. кишки	9	10	19/21,8
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	5	8	13/14,9
- липоматоз печени	11	18	29/33,3
- ЖКБ, калькулезный холецистит	6	22	28/32,2
- некалькулезный холецистит	5	7	12/13,8
- состояние после холецистэктомии	5	16	21/24,1
- дискинезия желчевыводящих путей	8	12	20/22,9
- полипы желчного пузыря	2	2	4/4,6
- хронический панкреатит	12	28	40/46,0
- злокачественные образования органов брюшной полости	1	1	2/2,3
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	34	53	87/100
- ИБС, стенокардия напряжения	31	48	79/90,8
- постинфарктный кардиосклероз	16	19	35/40,2
- нарушения ритма сердца	3	5	8/9,2
- артериальная гипертензия	28	40	68/78,2
- состояние после ОНМК	1	4	5/5,7
Заболевания эндокринной системы:	8	46	54/62,0
- сахарный диабет	7	19	
▪ инсулинозависимый	4	6	10/11,5
▪ неинсулинозависимый	3	13	16/18,4
- заболевания щитовидной железы			
▪ хронический аутоиммунный тиреоидит	0	21	21/24,1
▪ узловой зоб	0	14	14/16,1
▪ первичный гипотиреоз	0	18	18/20,7
▪ диффузный зоб	1	7	8/9,2
▪ состояние после струмэктомии	0	6	6/6,9
Заболевания почек:	12	38	50/57,4
- мочекаменная болезнь	8	16	24/27,6
- хронический пиелонефрит	3	24	27/31,0
- кисты почек	4	7	11/12,6
- новообразования почек	0	2	2/2,3
- ХПН	2	5	7/8,0
Заболевания бронхо-легочной системы:	9	9	18/20,7
- бронхиальная астма	3	7	10/11,5
- хронический бронхит	8	6	14/16,1

*Сумма относительных частот больше 100%, т.к. у части больных наблюдались сочетания заболеваний.

Необходимо отметить, что 32 больных (36,8%) на момент обращения и проведения обследования принимали различные лекарственные препараты per os, в химической структуре которых присутствовал йод (L-тироксин, амиодарон и др.).

У 48 человек из 87 (55,2%) по данным анамнеза были выявлены различные аллергические заболевания. Чаще всего у больных отмечалось наличие лекарственной непереносимости различных групп препаратов (27,6%), аллергического ринита/поллиноза (20,8%), бронхиальной астмы (13,8%), крапивницы (13,8%) (табл.2).

Таблица 2 – Аллергические заболевания у обследованных больных (n=87)

Заболевания	Количество больных/процент
Лекарственная непереносимость	24/27,6
Аллергический ринит, риноконъюнктивит (в т.ч. поллиноз)	18/20,7
Крапивница	12/13,8
Бронхиальная астма	12/13,8
Пищевая аллергия	8/9,2
Атопический дерматит	3/3,4
Инсектная аллергия	2/2,3

Из 87 больных, у которых в развитии ранее перенесенной реакции гиперчувствительности на препараты йода был заподозрен иммунологический механизм, были выделены 2 группы: в 1-ю группу было включено 45 больных (52%), у которых в анамнезе были указания на различные нежелательные реакции после использования йодсодержащих препаратов для местного применения, в связи с чем им было отказано в проведении рентгеноконтрастных исследований; 2-ю группу составили 42 человека (48%) – больные с перенесенными ранее реакциями гиперчувствительности после введения йРКС.

Клиническая характеристика и результаты кожных тестов у больных 1-й группы (n=45) с реакциями гиперчувствительности после использования препаратов, содержащих йод для местного применения

Обследовано 45 человек (19 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 36 до 79 лет, средний возраст $61,4 \pm 2,8$.

Эти больные были направлены другими специалистами для уточнения переносимости йРКС, так как в анамнезе у них отмечались различные реакции при

использовании препаратов йода для местного применения, в связи с чем, в проведении рентгеноконтрастного исследования этим больным было отказано. При этом следует отметить, что 9 человек (20%) из 45 указывали на ранее проводимые рентгеноконтрастные исследования с введением йРКС: у 1 больного было проведено 1 исследование, у 6 больных – 2 исследования, у 2 больных – более 2-х. При этом у 6 больных рентгеноконтрастное исследование проводилось до развития реакции на спиртовой раствор йода, у 3 больных – после перенесенной реакции. Все рентгеноконтрастные исследования у этих пациентов прошли без развития каких-либо нежелательных эффектов.

38 человек (84,4%) отмечали развитие реакции после использования спиртового раствора йода, 3 человека (6,7%) – после применения раствора Люголя, 2 человека (4,4%) – после использования бетадина. 2 больных отмечали развитие реакции после применения как спиртового раствора йода, так и после раствора Люголя.

У всех 45 человек перенесенные реакции клинически проявлялись различными поражениями кожи, 2 пациента кроме этого отмечали появление головокружения на запах йода (табл.3).

Таблица 3 – Клинические проявления у больных после использования препаратов, содержащих йод, для местного применения (n=45)

Симптомы	Всего пациентов (n=45)	Проценты
Зуд	42	93,3
Местная гиперемия кожных покровов	18	40,0
Экзантема	15	33,3
Везикулезные высыпания	12	26,7
Крапивница/ангиоотеки (локально)	8	17,8
Другое	3	6,7

8 человек (17,8%) отмечали появление симптомов после местного применения препаратов йода в течение 1-3 часов, 7 человек (15,6%) – через 12-24 ч, 26 человек (57,8%) – через 24-48 ч, 5 человек (11,1%) – более 48 ч и 1 пациент описывал появление симптомов после использования спиртового раствора йода через 5 дней.

Надо отметить, что у 8 больных, у которых реакция развилась через 1-3 часа после нанесения йодсодержащих растворов на кожу, клиническими проявлениями реакции были высыпания по типу крапивницы, развитие ангиоотечков в месте непосредственного контакта кожи со спиртовым раствором йода. Причем в местах обработки целостность кожных покровов была нарушена (порезы, ссадины, обработка шва после операции и т.д.). Купировались данные проявления у пациентов в течение небольшого промежутка времени (максимальный интервал - через 1 сутки) самостоятельно или после однократного приема антигистаминных препаратов. У остальных больных (82,2%) кожные проявления сохранялись в среднем на протяжении 5-10 дней.

30 больных (66,7%) указывали на неоднократное развитие однотипных реакций при использовании препаратов йода для местного применения, из них 22 человека (73,3%) отмечали реакции при каждом использовании, 8 человек (26,7%) периодически пользовались препаратами йода без развития нежелательных реакций. У 15 больных (33,3%) реакция развилась однократно, при том, что ранее препараты йода использовались без реакций. Из них 3 пациента (20%) после перенесенной реакции продолжили применять антисептические йодсодержащие растворы без реакций, 12 (80%) – исключили использование йода.

30 человек (66,7%) из 45 имели отягощенный аллергологический анамнез: 2 человека (6,7%) страдали бронхиальной астмой, 2 человека (6,7%) – аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом, 5 (16,7) – поллинозом, у 2 больных (6,7%) имеется аллергический контактный дерматит на металлы, у 6 больных (20,0%) – хроническая рецидивирующая крапивница, у 13 человек (43,3%) - лекарственная аллергия, при этом 53,9% из них указывают на лекарственную аллергию к различным группам антибактериальных препаратов.

При аллергологическом обследовании из 45 человек у 9 (20%) выявлена атопия: у 2 больных (22,2%) выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам, у 6 (66,7%) – к пылевым аллергенам, у 1 (11,1%) – к бытовым и пылевым аллергенам.

Всем 45 больным были проведены аппликационные кожные тесты с йодсодержащими препаратами для местного применения (спиртовой раствор йода, раствор Люголя, раствор Бетадина): у 17 человек (37,8%) получены положительные

результаты тестов и у 28 человек (62,2%) – отрицательные. У 13 больных из 17 с положительными результатами (76,5%) получены положительные тесты со всеми препаратами местного действия, у 3 (17,6%) – с раствором Люголя и Бетадина, тогда как тест со спиртовым раствором йода показал отрицательный результат, у 1 пациента (5,9%) положительный результат получен только на раствор Люголя.

После проведения аппликационных тестов с препаратами йода для местного применения всем 45 больным было проведено кожное тестирование с йРКС, включающее проведение аппликационных, prick- и внутрикожных тестов. У всех 45 человек (100%) получены отрицательные тесты со всеми используемыми йРКС.

На основании данных проведенного обследования этой группы больных, можно сделать вывод об отсутствии корреляции между гиперчувствительностью к йодсодержащим антисептическим препаратам для местного применения и йРКС. Также можно предположить, что причиной развития реакций является не сама молекула йода. В противном случае все йодсодержащие препараты, включая йРКС, должны перекрестно реагировать, чего, основываясь на результатах проведенной работы, не происходит.

Клиническая характеристика и результаты кожных тестов у больных 2-й группы (n=42) с реакциями гиперчувствительности после введения йРКС

2-ю группу обследованных больных составили 42 человека, ранее перенесших реакции гиперчувствительности после введения йРКС.

Из них у 35 человек (83,3%) начало развития реакции после экспозиции йРКС было отмечено в пределах от нескольких минут до 1 часа и у 7 человек (16,7%) время развития реакции составляло от нескольких часов до нескольких дней. При этом надо отметить, что в 43,3% случаев больные не знали названия вводимого йРКС (табл.4).

Из группы больных с реакциями по немедленному типу 22 человека знали название вводимого йРКС, и надо отметить, что в 72,7% случаев реакции у них развивались после введения йРКС группы неионных мономеров (16 человек), что, вероятно, обусловлено более частым их использованием в настоящее время. В то время как в группе больных с реакциями по замедленному типу из 6 человек, знавших название вводимого препарата, в половине случаев (3 человека) реакции были отмечены после введения йодиксанола (неионного димерного йРКС).

Таблица 4 – Клиническая характеристика больных, перенесших ранее реакции гиперчувствительности после введения йРКС (n=42)

	Реакции гиперчувствительности	
	По немедленному типу всего/проценты	По замедленному типу всего/проценты
Демографические данные		
Общее количество	35/83,3%	7/16,7%
мужчины	13/37,1%	2/28,6%
женщины	22/62,9%	5/71,4%
Средний возраст	60,0±3,4	64,1±8,2
Аллергологический анамнез:		
бронхиальная астма	9/25,7%	0
аллергический ринит	7/20,0%	0
поллиноз	8/22,9%	0
крапивница	4/11,4%	2/28,5%
лекарственная гиперчувствительность	10/28,6%	1/14,3%
Ранее проводимые Rg- контрастные исследования	23/65,7%	3/42,9%
Ранее перенесенные реакции на йРКС	4/11,4%	1/14,3%
Тип исследования:		
ангиография	9/25,7%	4/57,1%
урография	16/45,7%	2/28,6%
КТ	9/25,7%	1/14,3%
миелография	2/5,7%	0
холецистография	1/2,9%	0
Тип РКС, на который развилась реакция:		
- амидотризоат («Урографин», «Гипак») – ионный мономер	4/11,4%	1/14,3%
- йогексол («Омнипак») – неионный мономер	9/25,7%	2/28,6%
- йопромид («Ультравист») – неионный мономер	4/11,4%	0
- йоверсол («Оптирей») – неионный мономер	3/8,6%	0
- йодиксанол («Визипак») – неионный димер	2/5,7%	3/42,9%
- неизвестно	13/37,1%	1/14,3%
Степени тяжести:		
I степень	8/22,9%	2/28,6%
II степень	20/57,1%	4/57,1%
III степень	7/20,0%	1/14,3%
IV степень	1/2,9%	0

Основными клиническими проявлениями гиперчувствительности по немедленному типу были реакции по типу анафилаксии. В 80% случаев они проявлялись кожными поражениями (такими как крапивница, ангиоотеки, распространенная гиперемия) совместно с различными системными реакциями со стороны органов дыхания, нарушениями гемодинамических показателей, реже с поражениями ЖКТ.

Следует подчеркнуть, что развитие тяжелых анафилактических реакций, которые отмечались всего в 3% случаев, происходило во время инъекций или в течение 5-7 минут после введения йРКС.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа в подавляющем большинстве случаев клинически проявлялись различными экзантемами легкой и умеренной степени тяжести.

Результаты кожных тестов с йодсодержащими препаратами

У всех 42 больных получены отрицательные аппликационные кожные тесты с препаратами йода для местного применения (в 100% случаев).

У 30% больных (13 человек) получены положительные результаты кожного тестирования с йРКС в разные временные промежутки (у 9 человек – через 20 минут, у 4 человек – через 48 часов) (табл.5).

У больных из группы немедленных реакций положительные тесты получены через 20 минут после постановки теста у 9 человек (25,7%) из 35 (причем 8 их них (88,9%) описывали развитие реакции на повторное введение йРКС); в группе замедленных реакций – из 7 человек у 4 (57,1%) положительные тесты получены через 48 часов (у 3 человек (75%) – на повторное введение йРКС).

Таблица 5 – Результаты кожных тестов с йРКС у пациентов 2-й группы (n=42)

	Всего больных с гиперчувствительностью к йРКС (n=42)						
	по немедленному типу (n=35) (оценка результатов через 20 минут)			по замедленному типу (n=7) (оценка результатов через 48-72 ч)			
	PrT	В/кТ	Всего	АпТ	PrT	В/кТ	Всего
Положительные результаты тестов (абс.)	2	7	9	2	1	3	4

Условные обозначения: АпТ – аппликационные тесты, PrT – prick-тесты, В/кТ – внутрикожные тесты.

Анализируя полученные в ходе исследования результаты, можно сказать, что prick-тесты с йРКС редко оказывались положительными. У больных, перенесших реакцию гиперчувствительности по немедленному типу, наиболее чувствительными оказались внутрикожные тесты (69,2% случаев). Среди больных с замедленной реакцией наиболее информативным оказалось одновременное

применение аппликационных и внутрикожных тестов с оценкой результатов через 48 часов.

Из всех 13 человек с подтвержденной аллергической гиперчувствительностью у 10 получены положительные тесты с неионными мономерными йРКС (6 человека с препаратом «Омнипак», у 3 человек с препаратом «Ультравист», у 1 – с препаратом «Оптирей»), у 5 человек – с ионным мономерным йРКС «Урографин» и у 4 – с неионным димерным препаратом «Визипак».

У 9 больных из 13 с положительными кожными тестами было известно йРКС, вызвавшее перенесенную реакцию. У 8 человек из них положительные тесты получены с причинно-значимыми йРКС.

В связи с тем, что тестирование мы проводили с несколькими препаратами, у части больных положительные результаты получены с несколькими йРКС, что может свидетельствовать о наличие перекрестной реактивности между ними (таб.6).

Таблица 6 – Положительные результаты кожных тестов у пациентов с реакциями гиперчувствительности (n=13)

Тестовое вещество	Номер пациента												
	Реакции немедленного типа									Реакции замедленного типа			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4
Неионные:													
Йодиксанол («Визипак»)	X									X	X	X	
Йогексол («Омнипак»)		X	X					X		X	X	X	
Йоверсол («Оптирей»)										X			
Йопромид («Ультравист»)			X		X	X							
Йобитридол («Ксенетикс»)													
Ионные:													
Амидотризоат («Урографин»)				X				X	X		X		X

Контрастные вещества, ранее вызвавшие реакцию гиперчувствительности, выделены | |. Жирным шрифтом (X) отмечены случаи положительных кожных тестов.

Следует отметить, что перекрестная реактивность между разными типами йРКС при немедленном типе реакций гиперчувствительности проявляется редко (только у 1 человека положительный результат тестов был с двумя разными йРКС). При этом при замедленных реакциях выявлен высокий процент (75%) перекрестной реактивности между разными йРКС с похожей химической структурой (йогексол, йодиксанол, йоверсол).

Основываясь на результатах проведенного обследования, мы пришли к выводу, что чаще всего аллергическая гиперчувствительность развивается на неионные мономерные препараты (более 60%) при IgE-опосредованном типе реакций, а при развитии клеточно-опосредованного типа реакций – на неионные димерные йРКС (62,5%).

Достоверной зависимости между развитием аллергической гиперчувствительности на йРКС и наличием атопии не получено.

Необходимо отметить, что у 12 больных с неаллергической гиперчувствительностью к йРКС реакция развилась на первое введение йРКС и процент атопии у этих больных был выше в более чем 5 раз, чем у пациентов с подтвержденной аллергической гиперчувствительностью.

Скорее всего, у таких больных перенесенные реакции развивались без участия иммунологических механизмов за счет неспецифической гистаминолиберации при наличии атопических заболеваний. О чем свидетельствуют полученные в ходе работы данные, что из 12 больных с наличием атопии только у 2 выявлена аллергическая гиперчувствительность к йРКС, в то время как из 13 больных с подтвержденной аллергической гиперчувствительностью к йРКС только у 2 выявлена атопия.

Основным прогностически неблагоприятным фактором развития повторной аллергической реакции гиперчувствительности является ранее перенесенная реакция (в 84,6% случаев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные результаты проведенной работы, мы приходим к выводу, что существующее ранее мнение о том, что причиной развития реакций гиперчувствительности не является молекула йода, так как у всех пациентов с ранее перенесенными аллергическими реакциями гиперчувствительности после введения

йРКС не выявлено гиперчувствительности к йодсодержащим препаратам для местного применения. Напротив, у пациентов с контактной гиперчувствительностью к препаратам йода не выявлено аллергии на йРКС в 100% случаев.

Нестабильное течение atopического заболевания является фактором, способствующим развитию неспецифических гистаминолиберирующих реакций в момент проведения рентгеноконтрастного исследования. Само наличие атопии не является фактором, предрасполагающим к непереносимости йРКС.

Тот факт, что почти у 30% больных получены положительные кожные тесты с йРКС после перенесенной реакции гиперчувствительности свидетельствует о том, что определенная часть этих реакций немедленного и замедленного типов может происходить с участием иммунологических механизмов с вовлечением йРКС-активированных IgE-антител и Т-лимфоцитов соответственно. Эту концепцию подтверждают данные других исследований, описанных в зарубежной литературе.

Таким образом, всем пациентам с ранее перенесенной реакцией гиперчувствительности после введения йРКС перед проведением повторного рентгеноконтрастного исследования необходимо пройти обследование у врача аллерголога-иммунолога с постановкой кожных тестов с йРКС (см. алгоритм обследования и ведения больных с реакциями на йодсодержащие препараты с. 25)

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены данные, свидетельствующие, что около 30% реакций гиперчувствительности после введения йРКС могут быть обусловлены иммунологическими механизмами.
2. Около 40% больных с лекарственной гиперчувствительностью отмечают извращенные реакции на йодсодержащие препараты, из них почти у половины больных иммунологический механизм развития реакций был исключен на этапе анкетирования.
3. Разработана методика проведения кожного тестирования с йРКС и доказана ее диагностическая значимость, позволяющая выявить у больных наличие аллергической гиперчувствительности к йРКС. Специфичность кожных тестов составила 100%.

4. У больных и с немедленным, и с замедленным типом реакции гиперчувствительности выявлена сопутствующая гиперчувствительность к различным группам йРКС со схожей химической структурой, что позволяет предполагать наличие перекрестной реактивности между ними.
5. Установлено, что атопия не является фактором формирования аллергической гиперчувствительности к йРКС. Однако больные с наличием атопии имеют более высокий риск развития неаллергических реакций гиперчувствительности, в связи с чем, таким больным перед исследованием необходима обязательная премедикация, включающая предварительное введение системных ГКС и антигистаминных препаратов.
6. Основным прогностически неблагоприятным фактором развития аллергической гиперчувствительности к йРКС является ранее перенесенная аллергическая реакция после введения йРКС, поэтому всем больным, перенесшим извращенные реакции после проведения рентгеноконтрастного исследования, необходима консультация врача аллерголога-иммунолога перед повторным применением данной группы препаратов.
7. Отсутствие перекрестной реактивности между йодсодержащими антисептическими препаратами для местного применения и йодсодержащими рентгеноконтрастными средствами, свидетельствует о том, что молекула йода не является причиной развития реакций гиперчувствительности, как это считалось ранее.
8. Созданы алгоритмы ведения больных с доказанной аллергической гиперчувствительностью к йРКС и больных с неаллергической гиперчувствительностью, позволяющие избежать жизнеугрожающих реакций на йРКС в случае необходимости повторного рентгеноконтрастного исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лебедева, Н.В. Особенности диагностики и тактика ведения пациентов с реакциями гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ / Н.В. Лебедева, Т.Н. Мясникова, Т.В. Латышева // Российский аллергологический журнал. - 2011. - №4. - Вып. 1. - С.198-200.

2. Лебедева, Н.В. Кожные тесты в диагностике гиперчувствительности на йодсодержащие рентгеноконтрастные средства / Н.В. Лебедева, Т.Н. Мясникова, Т.В. Латышева // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №1. - Вып. 1. - С.179-182.
3. Лебедева, Н.В. Особенности клинических проявлений и диагностики реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств / Н.В. Лебедева, Т.Н. Мясникова, Т.В. Латышева // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №5. - Вып. 1. - С.149-152.
4. Лебедева, Н.В. Современный взгляд на проблему развития реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств / Н.В. Лебедева, Т.Н. Мясникова, Т.В. Латышева // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №1. - С.87-90.
5. Лебедева, Н.В. Диагностика замедленных реакций гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Клинические случаи / Н.В. Лебедева, Т.Н. Мясникова, Т.В. Латышева // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №3. - С.35-40.

Используемые сокращения

IgE – иммуноглобулин класса E; АД – артериальное давление; ЖКБ – желчекаменная болезнь; йРКС – йодсодержащие рентгеноконтрастные средства; ЛА – лекарственная аллергия; ЛС – лекарственные средства; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ФВД – функция внешнего дыхания.

Алгоритм обследования и ведения больных с реакциями на йодсодержащие препараты

