

На правах рукописи

Меньших Надежда Владимировна

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Специальность 14.01.20 - анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном
учреждении «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Аксельрод Борис Альбертович

Официальные оппоненты:

Козлов Игорь Александрович - доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры.

Кричевский Лев Анатольевич - доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», 2 отделение анестезиологии и реанимации, заведующий отделением.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « ____ » _____ 2020 г. в ____ часов на заседании

Диссертационного Совета Д 001.027.01 при ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2 и на сайте организации <https://med.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Никода Владимир Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Реакции гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) относятся к острым непредсказуемым дозозависимым нежелательным побочным реакциям на лекарственные средства, связанным с иммунологической восприимчивостью пациента или генетическими факторами (Хаитов Р.М., 2014; Астафьева Н.Г., 2000).

Для анестезиологов в интраоперационном периоде интерес представляют реакции гиперчувствительности, которые могут протекать по типу анафилаксии - жизнеугрожающие генерализованные или системные РГНТ, которые быстро развиваются и при несвоевременной диагностике и лечении могут привести к смерти (Хаитов Р.М., 2014; Dewachter P., 2015). Термин «анафилаксия», также как и общее понятие гиперчувствительности, распространяется на все быстро развивающиеся, опасные для жизни РГНТ, независимо от патогенетического механизма их развития (Castells M., 2017). Признаки, симптомы и лечение анафилаксии одинаковы независимо от их патогенеза (Schwartz L.B., 2006). Тяжелые интраоперационные РГНТ наблюдаются достаточно редко, однако их внезапное возникновение во время анестезии и катастрофические последствия являются одной из причин смертности в периоперационном периоде (Жукова Д.Г., 2015).

Показатели смертности во время тяжелых РГНТ колеблются от 6 до 9% (Mertes P.M., 2011; Harper N.J., 2018). По данным литературы, частота анафилаксии во время общей анестезии варьирует от 1 случая на 3500 до 1 на 20000 (Fasting S., 2002; Harboe T., 2005; Harper N.J., 2018). Данные об общей эпидемиологии РГНТ во время анестезии не известны. В настоящее время система сбора и анализа информации о РГНТ недостаточно эффективна, что приводит к уменьшению истинного количества реакций и ощущению ложного благополучия (Harper N.J., 2018).

Анестезиологическое пособие во время кардиохирургических вмешательств сопровождается вынужденной полипрагмазией в связи с тем, что помимо средств для анестезии используется большое количество других лекарственных препаратов: гепарин, полипептиды (протамина), препараты донорской крови и ее компоненты, коллоидные растворы, которые обладают потенциально высоким риском развития РГНТ. Искусственное кровообращение (ИК) неизбежно сопровождается явлениями системного воспалительного ответа, который связан с активацией иммунной системы

при контакте крови с контуром аппарата (Наджар М.Х., 2007). В связи с вышеперечисленными факторами проблема РГНТ в кардиохирургии особенно актуальна.

Объективных данных, свидетельствующих об эффективности премедикации для снижения риска РГНТ к лекарственным средствам, на сегодняшний день недостаточно (Трекова Н.А., 1998; Lieberman P., 2005; Choo K.J.L., 2010). Методы диагностики интраоперационных РГНТ, риск их развития и меры профилактики изучены недостаточно (Kroigaard M., 2007; Mertes P.M., 2011). Общепризнанных протоколов и практических рекомендаций по профилактике и диагностике РГНТ у кардиохирургических пациентов в настоящее время также не разработано.

Цель исследования

Повысить безопасность анестезиологического обеспечения пациентов с высоким риском развития реакций гиперчувствительности немедленного типа во время кардиохирургических операций за счет внедрения методов профилактики и оптимизации анестезиологического обеспечения.

Задачи исследования

1. Оценить эпидемиологию и клиническую структуру РГНТ в интраоперационном периоде во время кардиохирургических вмешательств.
2. Определить факторы риска развития реакций гиперчувствительности у кардиохирургических пациентов.
3. Разработать протокол профилактики для кардиохирургических пациентов с высоким риском развития РГНТ и провести анализ его эффективности и безопасности.
4. Оценить значение лабораторных методов диагностики реакций гиперчувствительности в интраоперационном периоде.
5. Определить оптимальную тактику при лечении РГНТ различной степени тяжести клинических проявлений.

Научная новизна

В исследовании впервые в России представлены важные клинические данные об эпидемиологии, структуре и наиболее вероятных причинах развития РГНТ у пациентов во время кардиохирургических операций.

Впервые в России проведена оценка частоты развития РГНТ в зависимости от аллергологического статуса. Впервые в России проанализировано влияние ряда факторов, таких как пол, возраст, антропометрические данные, сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез и некоторые другие, на вероятность возникновения РГНТ у кардиохирургических пациентов и выявлены факторы, которые способствуют повышению риска развития интраоперационных РГНТ.

Впервые в мире обоснован алгоритм аллергологического обследования кардиохирургических пациентов с факторами риска РГНТ, гиперчувствительностью к препаратам, используемым в интраоперационном периоде, поливалентной лекарственной аллергией, а также перенесших анафилактические реакции во время предыдущих хирургических вмешательств или анестезий.

Впервые в мире проведен сравнительный анализ протоколов профилактики РГНТ для кардиохирургических больных. Изучена эффективность и безопасность разработанных методов. Определена информативность лабораторных методов диагностики РГНТ во время кардиохирургических вмешательств.

Практическая значимость работы

Разработан и внедрен в практику опросник для выявления факторов риска РГНТ и алгоритм предоперационного обследования пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Разработан протокол профилактики для пациентов с высоким риском развития РГНТ, который включает предоперационную подготовку с применением глюкокортикостероидов и особенности анестезиологического обеспечения (ограничение полипрагмазии, исключение использования коллоидных растворов, пропофола, ингаляционная индукция и поддержание анестезии, в том числе и во время ИК).

Доказана необходимость выявления пациентов с высокой вероятностью развития РГНТ с помощью анализа факторов риска. Это позволяет в предоперационном периоде проводить персонализированную профилактику и

определять стратегию анестезиологического обеспечения, которые способствуют снижению количества интраоперационных РГНТ у кардиохирургических больных.

Методы предоперационного обследования, подготовки и протокол анестезиологического обеспечения для пациентов с высоким риском РГНТ внедрены и используются в ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского". Разработанный комплексный протокол профилактики безопасен, эффективен и может быть рекомендован для кардиохирургических пациентов и других категорий больных с высоким риском развития РГНТ в интраоперационном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Отягощенный аллергологический анамнез повышает вероятность развития РГНТ. Выявление факторов риска является первым шагом на пути к профилактике этого осложнения у кардиохирургических пациентов.
2. При выборе предоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения необходимо учитывать факторы риска развития интраоперационных РГНТ.
3. Комплексная профилактика повышает безопасность пациентов высокого риска в интраоперационном периоде, так как является эффективным и безопасным способом предотвращения развития РГНТ.
4. Применение глюкокортикостероидных препаратов в профилактике и лечении РГНТ не повышает риск развития инфекционных осложнений и не сопряжено с неблагоприятными последствиями в ближайшем послеоперационном периоде.
5. Лабораторное исследование уровня гистамина и триптазы сыворотки крови является надежным методом диагностики РГНТ в интраоперационном периоде и позволяет интерпретировать клиническую картину в сомнительных случаях, а также является основанием для дальнейшего аллергологического обследования пациента.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется объемом выборки пациентов как в ретроспективном (n=2780), так и в проспективном (n=1098) исследовании, методами исследования, статистической обработкой данных. Результаты научной работы доложены и обсуждены на III Образовательном Форуме «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии» 15-16 февраля 2019 г.,

Всероссийской научно-практической конференции «Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» 4-5 апреля 2019 г., XVIII Съезде федерации анестезиологов и реаниматологов Форуме анестезиологов-реаниматологов России (ФАРР–2019) 18-20 октября 2019 г.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и применяются при выявлении пациентов с высоким риском развития РГНТ для профилактики и лечения этих реакций.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана и оформлена в виде рукописи в соответствии с национальным государственным стандартом РФ ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 и включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 113 страницах и содержит 29 таблиц, 11 рисунков. Библиографический указатель включает 144 источника литературы, из них 18 отечественных и 126 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

В исследование включено 3878 кардиохирургических пациентов, прооперированных в условиях общей анестезии в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского». Из них 69% мужчин (n=2675) и 31% женщин (n=1203). Средний возраст исследуемых пациентов составил $60 \pm 11,2$ лет.

Критерии включения в исследование: кардиохирургические пациенты, которым планировались оперативные вмешательства с применением общей анестезии.

Критерии исключения из исследования: возраст до 18 лет, возникновение реакции гиперчувствительности до поступления пациента в операционную.

Все изученные пациенты разделены на 2 группы относительно временного периода. Пациенты, которым проводилось оперативное вмешательство в период с 2014 по 2017 гг., проанализированы ретроспективно (n=2780) и составили 1 группу. Во 2 группу вошли пациенты, изученные проспективно (n=1098), которым проводилось оперативное вмешательство с 2017 г. по 2019 г. Пациенты обеих групп разделены в соответствии с аллергологическим анамнезом на три подгруппы - А, Б и В (см. рис.1).



Рисунок 1 - Исследуемые группы пациентов (объяснение в тексте)

Разделение пациентов на подгруппы (1А, 1Б, 1В и 2А, 2Б, 2В подгруппы) произведено для возможности оценки влияния анамнестических факторов на частоту развития РГНТ. Принцип разделения пациентов на подгруппы представлен в таблице 1. Группы 1 и 2 были сопоставимы по количеству пациентов в подгруппах А, Б и В ($p > 0,05$). Сбор анамнеза для оценки факторов риска у пациентов 2 группы осуществлялся при помощи опросника, разработанного в рамках данной работы. За его основу взяли зарубежные и отечественные данные, опубликованные в отечественных и зарубежных источниках о факторах риска РГНТ (Simons F.E., 2011; Manfredi G., 2013; Хаитов Р.М., 2014).

Таблица 1 - Разделение пациентов на подгруппы

Подгруппа пациентов	Описание пациентов подгруппы
А (без аллергоанамнеза)	Аллергологический анамнез не отягощен
Б (повышенный риск РГНТ)	1. Сенсibilизация к одному аллергену (пищевому, лекарственному, бытовому, инсектному) 2. Наличие одного из аллергических заболеваний – аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит и др.
В (высокий риск РГНТ)	1. Сенсibilизация к нескольким аллергенам (пищевым, лекарственным, бытовым, инсектным) 2. Сочетание любого вида аллергии с одним или несколькими из аллергических заболеваний 3. Анафилактический шок в анамнезе.

Пациенты с поливалентной лекарственной аллергией, риском перекрестных реакций на препараты, используемые в периоперационном периоде, больные, перенесшие РГНТ во время предыдущих оперативных вмешательств или анестезий, перед операцией проконсультированы врачом-аллергологом и прошли аллергологическое обследование (n=18). Этим пациентам проводились аллергологические пробы со следующими лекарственными препаратами: гепарин, протамин, планируемый к использованию антибиотик и раствор сукцинированного желатина (Гелофузин®).

Анализировалась эпидемиология и клиническая структура реакций, изучена частота их возникновения в зависимости от анамнестических данных, подготовки пациентов к операции и интраоперационных факторов. Фокусную группу пациентов исследования, на которой строился анализ и разработка протокола профилактики РГНТ, составили 203 пациента с отягощенным аллергологическим анамнезом (подгруппы 1В и 2В).

Для выявления факторов, влияющих на вероятность развития РГНТ, проанализированы 740 пациентов, из которых 53 пациента перенесли РГНТ, 687 составили группу контроля (см. рис. 2).

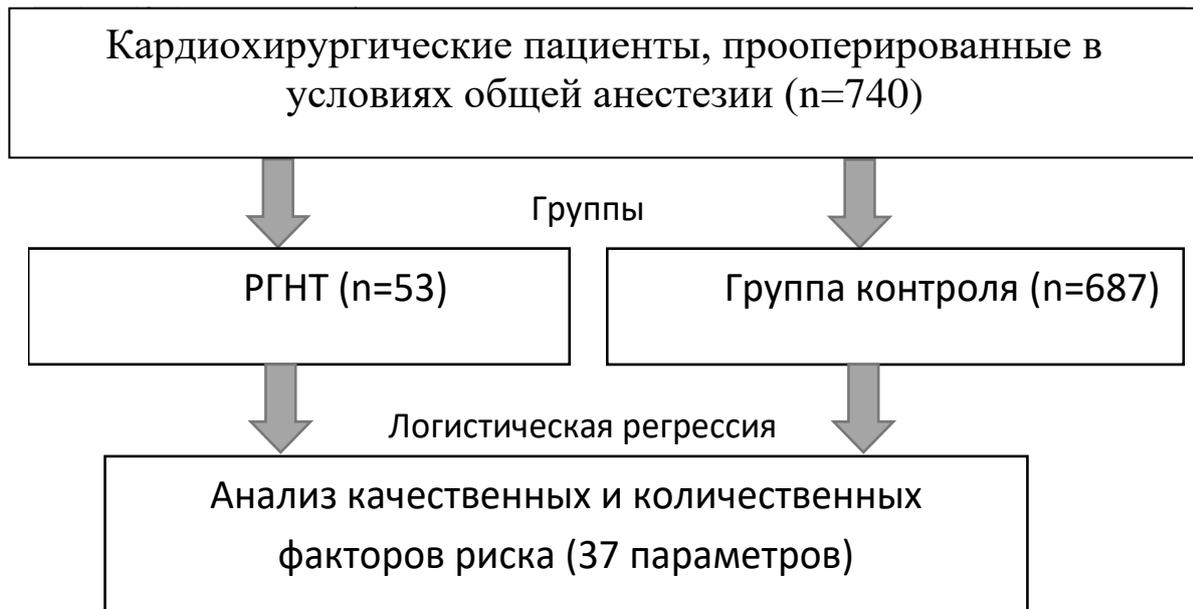


Рисунок 2 - Пациенты, анализируемые для оценки факторов риска

Среди количественных факторов оценили: возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ) и уровень глюкозы в крови после индукции анестезии. Среди качественных факторов проанализировали: пол, аллергологический анамнез, повторные операции, общие анестезии и гемотрансфузии в анамнезе, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания с химиотерапевтическим лечением в анамнезе), постоянный прием β -адреноблокаторов и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), инсулиноterapia (в т.ч. применение нейтрального протамина Хагедорна -инсулина НПХ), курение, рентгеноконтрастные исследования, выполненные накануне (коронарная ангиография (КАГ), аортография за 3 и менее дней до операции), сезонность (месяц, в который проводилась оперативное вмешательство), характер операции и применение ИК.

При выполнении работы использовались анамнестические данные пациентов, имеющиеся выписки, результаты обследования, консультации специалистов, данные осмотра анестезиолога, данные интраоперационного мониторинга и протоколы анестезии.

Протоколы профилактики РГНТ основывались на анализе данных литературы и результатах работ, проведенных в нашем Центре (Трекова Н.А., 1998; Manfredi G., 2013; Muraro A., 2014). У пациентов подгрупп 1А и 2А премедикация включала

тримеперидин 20 мг и хлоропирамина гидрохлорид 20 мг. Пациентам подгрупп 1Б, 1В, 2В добавляли глюкокортикостероиды (дексаметазон 8 мг за 12 ч и за 1 ч до операции) и фамотидин 20 мг накануне и во время операции. Пациенты подгруппы 2В получали Дипроспан® (бетаметазона дипропионат 6,43 мг + бетаметазона натрия фосфат 2,63 мг, эквивалентно 7 мг бетаметазона) 1мл в/м за 2 суток до операции. У пациентов подгрупп 1В и 2В во время хирургического вмешательства не использовались пропофол и коллоидные растворы. Протоколы профилактики у пациентов подгруппы 1В и 2В (высокого риска развития РГНТ) для наглядности представлены в таблице 2. Анестезия во время ИК во 2В подгруппе поддерживалась севофлураном, который подавался в оксигенатор аппарата ИК через испаритель (Varor 3000, Draeger), встроенный в газовую магистраль (Гришин А.В., 2016). В качестве миорелаксанта во время анестезии использовались введения пипекурония бромида 0,06–0,08 мг/кг.

Таблица 2 - Протоколы профилактики РГНТ в подгруппах 1В и 2В

Этап	Группа 1В (n=140)	Группа 2В (n=63)
Подготовка к операции	Хлоропирамин 20мг Фамотидин 20 мг Дексаметазон 8 мг за 12 ч и за 1 ч до операции	Хлоропирамин 20мг Фамотидин 20 мг Дипроспан® 1мл в/м за 2 суток до операции
Вводная анестезия	Кетамин 1-2 мг/кг, Фентанил 0,2-0,4мг, Мидазолам 0,1-0,4 мг/кг	Севофлуран 6-7 об %, Фентанил 0,2-0,4 мг, Мидазолам 0,1-0,4 мг/кг (п/п)
Поддержание анестезии	Севофлуран 2-3 об% Фентанил 3 мкг/кг·ч	Севофлуран 2-3 об % Фентанил 3 мкг/кг·ч
Анестезия во время ИК	Кетамин 1-2 мг/кг·ч Мидазолам 0,1-0,4 мг/кг Фентанил 3 мкг/кг·ч	Севофлуран 2-3 об% Фентанил 3 мкг/кг·ч

Диагноз РГНТ ставился на основании клинической картины, согласно шкале определения тяжести РГНТ, оценивающей их клинические проявления и локализацию (модификация шкалы Ринга и Мессмера 1977г.) (Mertes P.M., 2011). Первая степень включала кожную сыпь, эритему и/или отек слизистых оболочек; II степень - умеренно выраженная внезапная гипотензия, тахикардия и/или бронхоспазм с наличием или отсутствием симптомов, характерных для I ст.; III степень

(жизнеугрожающая) - выраженная внезапная гипотензия, нарушения ритма и проводимости сердца, и/или тяжелый бронхоспазм и/или отек гортани с фактическим или потенциальным нарушением проводимости дыхательных путей с наличием или отсутствием симптомов, характерных для I ст.; IV степень – крайняя степень клинических проявлений РГНТ, вплоть до остановки дыхания или кровообращения.

Всем пациентам 2 группы (n=1098) до начала индукции анестезии производился забор образцов артериальной крови с целью получения сыворотки для измерения исходного уровня триптазы. В случае возникновения РГНТ в интраоперационном периоде, а также при подозрении на нее (при нарушении вентиляционной функции легких и/или сосудистого тонуса неясного генеза) с целью верификации диагноза с помощью лабораторных исследований произведены заборы образцов крови для определения уровня триптазы и гистамина. Уровень триптазы исследовался иммуноферментным методом (тест-система Ray Bio Human TPSB2 ELISA, Ray Biotech, США). Значимым повышением базового уровня считалось увеличение концентрации триптазы более 25 мкг/л. Концентрация гистамина также определялась иммуноферментным методом (тест-система Histamine ELISA, IBL International, Германия) с референсными значениями до 9 нмоль/л.

Анализировалась концентрация триптазы и гистамина в нескольких временных точках (табл. 3).

Таблица 3 - Протокол лабораторного подтверждения РГНТ

Время забора образцов крови	Триптаза (n=22)	Гистамин (n=22)
До индукции анестезии (базовый уровень)	+	-
Сразу после начала реакции (до 15 мин)	+	+
Через 30-40 мин после начала реакции	+	+
Через 2 ч после начала реакции	+	+

Исследование выполнено у 22 больных. По протоколу забора проб при подозрении на РГНТ были обследованы 12 пациентов. Контрольную группу (n=10) составили пациенты без отягощенного аллергологического анамнеза, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях ИК. Этим пациентам забор крови производился до индукции анестезии, через 15 мин после введения протамина (первая проба), а также через 30-40 мин и через 2 ч после первой пробы. Для оценки

повышения концентрации гистамина выбирались максимальные значения его уровня в первой (сразу после начала реакции) и второй (через 30-40 мин после начала реакции) пробах крови. Результаты лабораторного исследования оценены ретроспективно.

При обнаружении первых признаков РГНТ немедленно прекращалось воздействие препарата, который предположительно явился причиной ее развития, усиливалась инфузионная терапия и начиналась непрерывная инфузия адреналина в дозе 0,03-1 мкг/кг·мин с дальнейшей коррекцией скорости в зависимости от клинического состояния пациента. При изолированных кожных проявлениях без изменения гемодинамических и респираторных показателей, при отсутствии нарушений ритма, проводимости сердца и в условиях стабильного состояния больного, адреналин в качестве лечения РГНТ применялся в минимальной дозировке на усмотрение анестезиолога. В качестве препаратов второй линии всем пациентам использовались H1- и H2-атигистаминные препараты (хлоропирамина гидрохлорид 20 мг, фамотидин 20 мг) и ГКС (метилпреднизолон 500-1000 мг (10 мг/кг) или дексаметазон 8-12 мг).

Статистическая обработка данных

Результаты представлены в виде оценки количественных и качественных параметров. Количественные значения представлены $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) при нормальном распределении выборки или Me (медиана) (25-75 процентиль) при ненормальном. Качественные признаки представлены частотой встречаемости в % и абсолютными значениями (n). Для сравнения количественных данных использовали t -критерий Стьюдента при нормальном распределении или U -критерий Манна-Уитни при ненормальном. Для сравнения качественных данных использовали χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Для построения модели прогноза развития РГНТ во время операции и оценки влияния факторов риска применяли логистическую регрессию с расчетом отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и уровня значимости (p) для каждого исследуемого фактора. Исследуемые параметры считали предикторами развития РГНТ при $p < 0,05$. Для количественных факторов риска определяли

оптимальный порог с помощью ROC-анализа с расчетом AUC (площадь под кривой), 95% ДИ и уровня значимости (p), чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди всех пациентов, вошедших в исследование ($n=3878$), зарегистрировано 1,37% ($n=53$) РГНТ. Частота этих реакций у пациентов, прооперированных в условиях ИК, была выше и составила 1,73% ($n=41$) против пациентов без ИК - 0,79% ($n=12$) ($p=0,0139$). РГНТ в постперфузионном периоде возникали чаще, чем до индукции, во время вводной анестезии и в предперфузионном периоде ($p<0,05$).

При оценке клинических проявлений всех случаев наблюдения выявлено, что реакции I, II и III степени тяжести наблюдаются чаще, чем реакции IV степени ($n=4$; $p<0,05$), данные представлены на рисунке 3. Частота встречаемости РГНТ III степени тяжести ($n=15$) и реакций I и II степени достоверно не отличается ($p>0,05$). РГНТ II ст. тяж., выявляются чаще, чем реакции I степени ($n=22$ vs. $n=12$; $p=0,0375$).

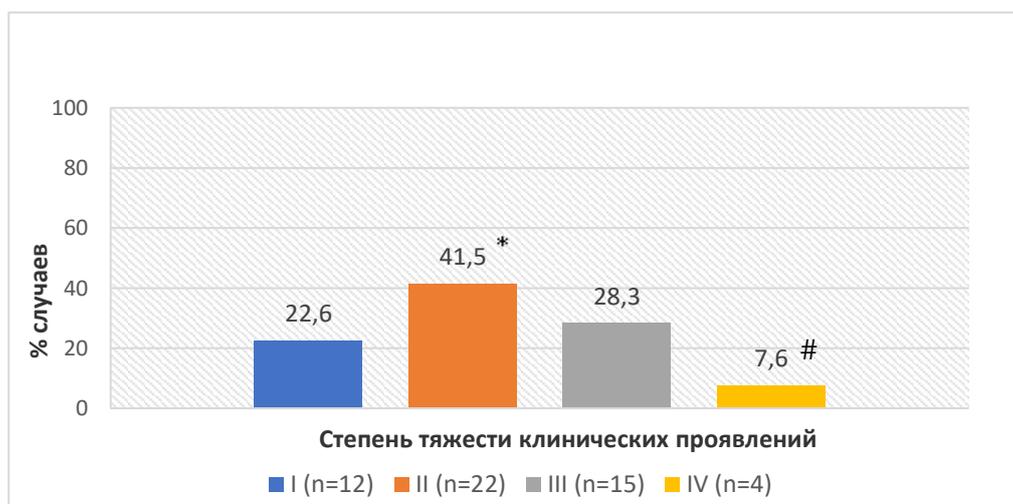


Рисунок 3 – Клинические проявления РГНТ

Примечание: *чаще, чем РГНТ I и IV степени тяжести, $p<0,05$

реже, чем РГНТ I, II и III степени тяжести, $p<0,05$; точный критерий Фишера

Кожные проявления отмечены в 71,6% ($n=38$) всех случаев РГНТ. У всех пациентов с РГНТ I степени, в 68% ($n=15$) случаев при реакциях II ст. тяж., в 53% ($n=8$) случаев при реакциях III степени и в 25% ($n=1$) наблюдений при РГНТ IV ст. тяж.

РГНТ в постперфузионном периоде ($n=23$) наблюдались достоверно чаще, чем до индукции анестезии ($n=2$), во время вводной анестезии ($n=7$) и в перфузионном периоде ($n=3$); $p<0,05$. Различий между частотой развития этих реакций в

предперфузионном (n=18) и постперфузионном периоде не обнаружено, данные представлены на рисунке 4.

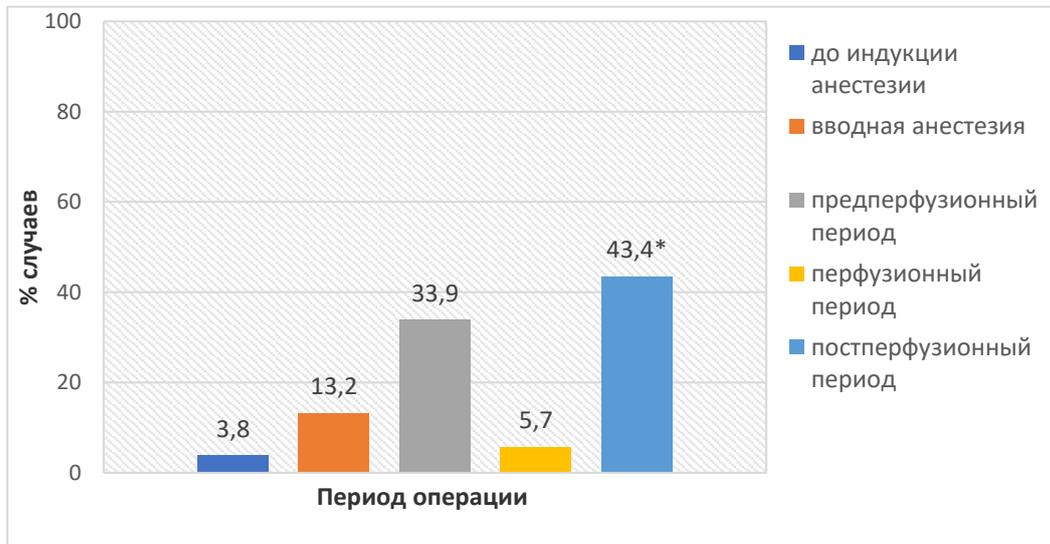


Рисунок 4 – Частота встречаемости РГНТ на различных этапах операции

Примечание: * Чаше чем до индукции, во время вводной анестезии и в перфузионном периоде, $p < 0,05$; критерий Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера

Анализ всех случаев интраоперационных РГНТ (n=53), позволил выделить наиболее вероятные лекарственные средства, являющиеся причиной развития этого осложнения, данные представлены в таблице 4. При анализе парных различий отмечено, что РГНТ на протамин встречаются чаще, чем на любые другие препараты, кроме антибиотиков ($p < 0,05$). Достоверных различий между количеством РГНТ на протамин и антибиотики не найдено. Также не обнаружено различия в частоте РГНТ на антибиотики, препараты желатина, пропофол и теми случаями, когда причинный препарат не установлен. Антибиотики чаще вызывали РГНТ, чем компоненты крови, гепарин, гидроксипропилкрахмал (ГЭК), миорелаксанты, инсулин и некоторые другие лекарственные средства ($p < 0,05$). Жизнеугрожающие реакции гиперчувствительности III-IV ст. тяж. (анафилаксии) зарегистрированы у 0,49% пациентов (n=19). Препарат, наиболее часто вызывающий анафилаксию не выявлен, так как не обнаружено различий в частоте возникновения РГНТ III-IV степени тяжести к различным лекарственным средствам ($p > 0,05$).

РГНТ IV степени тяжести (анафилактический шок) перенесли 0,1% пациентов (n=4), которые относились к 1 группе исследования и имели отягощенный аллергологический анамнез (подгруппы 1Б и 1В). Несмотря на все предпринятые

лечебные мероприятия, двое пациентов из четырех, перенесших анафилактический шок, скончались.

Таблица 4 – Причины РГНТ во время кардиохирургических операций

Лекарственное средство, после введения которого отмечена РГНТ	Кол-во РГНТ, % (n)	
	Всего (n=53)	III-IV ст. тяж. (n=19)
Протамин	32,1 (17)*	11 (6)
Антибиотики	20,7 (11)**	5,3 (1)
Неизвестно ¹	9,4 (5)	10,5 (2)
Раствор сукцинированного желатина (гелофузин)	7,5 (4)	10,5 (2)
Пропофол	5,6 (3)	15,8 (3)
Компоненты крови/протамин ²	5,6 (3)	5,3 (1)
Компоненты крови	3,7 (2)	-
Гепарин	3,7 (2)	5,3 (1)
ГЭК (гидроксиэтилкрахмал)	2 (1)	5,3 (1)
Инсулин	2 (1)	-
Миорелаксанты (ардуан)	2 (1)	-
Неотон	2 (1)	5,3 (1)
Диазепам (реланиум)	2 (1)	-
Индоцианин зеленый	2 (1)	5,3 (1)

Примечание:

*РГНТ на протамин встречаются чаще, чем на любые другие препараты, кроме антибиотиков ($p < 0,05$);

**Антибиотики чаще вызывают РГНТ, чем компоненты крови, гепарин, ГЭК, миорелаксанты, инсулин и некоторые другие лекарственные средства ($p < 0,05$); 1-В 9% случаев установить причину РГНТ было затруднительно, в связи с одновременным введением нескольких препаратов; 2-Компоненты крови и протамин вводились одновременно; точный критерий Фишера

Общая частота интраоперационных РГНТ в 1 группе составила 1,69% (n=47) и была выше, чем во 2 группе, где было зарегистрировано 0,55% (n=6) РГНТ ($p=0,009$). РГНТ I степени чаще наблюдались у пациентов 2 группы ($p=0,0127$), клинической картины анафилаксии у данных больных не зарегистрировано.

Анализ частоты РГНТ у пациентов 1 группы

У пациентов подгруппы 1А РГНТ наблюдались в 1,29% (n=27) случаев. У пациентов, сенсibilизированных к одному аллергену или указывающих на наличие

одного из аллергических заболеваний (подгруппа 1Б), частота РГНТ составила 2,15% (n=12). В подгруппе 1ВРГНТ зарегистрированы в 5,71% (n=8) случаев, схематически эти данные представлены на рис.5.

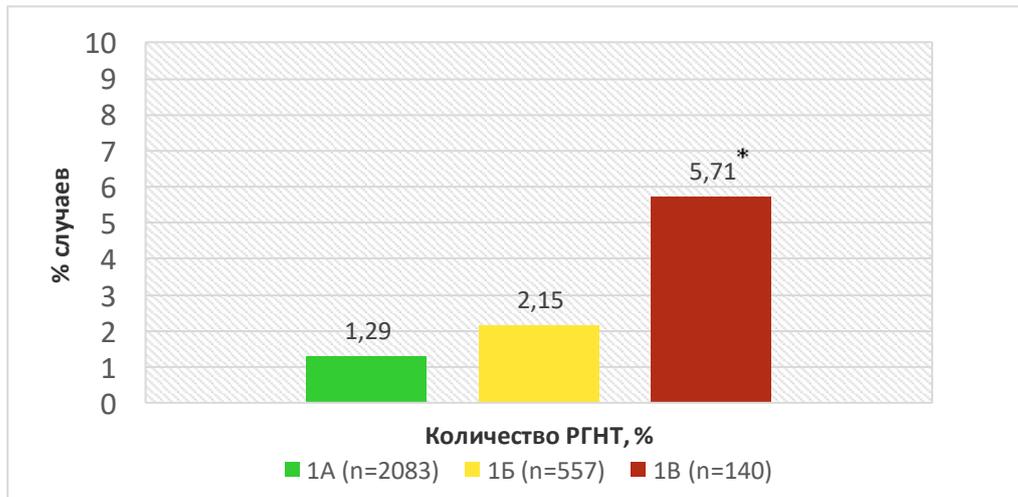


Рисунок 5 - Частота РГНТ у пациентов 1 группы в зависимости от аллергологического анамнеза

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с остальными подгруппами; критерий Пирсона (χ^2)

У пациентов подгруппы 1В частота возникновения реакций гиперчувствительности во время операции выше в 4,4 раза, чем у пациентов группы 1А ($p=0,0002$) и в 2,6 раз выше, чем у пациентов группы 1Б ($p=0,0486$). Этот факт подтверждает наше предположение о том, что пациенты подгруппы 1В более подвержены интраоперационным РГНТ и относятся к пациентам высокого риска развития этих реакций.

Выявлены факторы, повышающие вероятность развития РГНТ, данные о которых представлены в таблице 5. К ним относятся перенесенные ранее реакции гиперчувствительности к пищевым продуктам, лекарственным веществам, гемотрансфузии в анамнезе и уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л ($p < 0,05$). В связи с выявлением влияния уровня глюкозы после индукции анестезии на вероятность развития РГНТ во время операции, для обеспечения практической ценности, в качестве независимой переменной исследовано изменение концентрации глюкозы после начала анестезии по сравнению с дооперационным уровнем. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 6. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа показали, что вероятность развития РГНТ в 11,6 раз выше у пациентов с изменением глюкозы более чем на 1,0 ммоль/л ($p < 0,05$). Анализ

применения инсулина во время операции показал, что инсулинотерапия повышает вероятность развития РГНТ (ОШ: 2,78 (1,53-5,06); $p=0,00082$), но является менее значимым фактором, чем исходный уровень глюкозы.

Таблица 5 - Предикторы развития РГНТ

Независимый фактор	Число наблюдений, % (n)	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости, p
отягощенный аллергоанамнез	24,9% (184)	2,96	1,68-5,23	0,0002
пищевая аллергия	4,7% (35)	4,61	1,74-12,18	0,0021
лекарственная аллергия	15% (111)	3,51	1,59-7,75	0,0019
-местные анестетики	2,4% (18)	5,26	1,59-17,42	0,0066
-НПВП	2,7% (20)	4,37	1,36-14,08	0,0135
-АБ	7,8% (58)	2,54	1,07-6,01	0,034
гемотрансфузии в анамнезе	2,4% (18)	3,74	1,18-11,79	0,025
глюкоза после индукции $\geq 6,2$ ммоль/л	30,4% (225)	3,03	1,71-5,37	0,0001

Таблица 6 - Результаты ROC-анализа для изменения глюкозы

Независимый фактор	Пороговое значение	AUC	95% ДИ	Уровень значимости, p	Se,%	Sp,%
изменение уровня глюкозы, ммоль/л	$\geq 1,0$	0,78	0,7-0,86	0,00000138	59,2	88,9

Не выявлено связи между вероятностью возникновения РГНТ и наличием в анамнезе тяжелых анафилактических реакций (III-IV степени тяжести), бытовой аллергии, непереносимости рентгеноконтрастных препаратов, наличием атопических заболеваний и другими, изученными нами, факторами ($p>0,05$).

Анализ эффективности и безопасности применения протокола профилактики

РГНТ возникали чаще у пациентов 1 группы, чем у 2 группы в подгруппах А и В ($p<0,05$). У пациентов подгруппы 2В, в которой применялся разработанный комплексный протокол профилактики, РГНТ не наблюдались, в то время как у той же категории пациентов 1 группы (подгруппа В), частота РГНТ была выше, чем у пациентов других подгрупп. Данные о частоте РГНТ представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Сравнение частоты РГНТ в группах пациентов с различными схемами профилактики РГНТ

Подгруппа пациентов	1 группа, % (n) (n=2780)	2 группа, % (n) (n=1098)	Уровень значимости (p)
А (без аллергоанамнеза)	1,29 (27)	0,36 (3)	0,0239
Б (повышенный риск РГНТ)	2,15 (12)	1,47 (3)	0,3962
В (высокий риск РГНТ)	5,71 (8)	0 (0)	0,048
Всего РГНТ, n	47	6	0,009

Данные о возникновении неблагоприятных последствий в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов 2 группы представлены в таблице 8. Достоверных различий этих показателей у пациентов, которым использовались различные схемы профилактики РГНТ (подгруппы А, Б и В) не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 8 - Ближайший послеоперационный период у пациентов с различными схемами профилактики

Показатель	2А (n=831)	2Б (n=204)	2В (n=63)
Койко-день после операции (дни)	8 (7-10)	8 (7-10)	9 (7-11)
Гнойно-септические осложнения %, (n)	5,17 (43)	6,86 (14)	6,34 (4)
Легочные осложнения %, (n)	7,34 (61)	9,31 (19)	3,17 (2)
Смертность %, (n)	0,96 (8)	1,47 (3)	1,58 (1)

Среди пациентов 2 группы 1,64% (n=18) пациентов проконсультированы врачом-аллергологом и прошли аллергологическое тестирование *in-vivo*, результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты аллергологического тестирования *in-vivo*

Лекарственное средство	Проведено тестов, n	Положительный результат, n	Выявляемость гиперчувствительности, %
Гепарин	18	0	0
Протамин	16	4	22,2
Антибиотики	16	2	11,1
Раствор желатина	16	0	0

У 22,2% пациентов (n=4), направленных на консультацию к врачу-аллергологу, была выявлена аллергическая гиперчувствительность к протамину.

У пациентов, исследованных для верификации РГНТ (n=12), а также у контрольной группы (n=10) изучен уровень гистамина и триптазы сыворотки крови. Проанализированы максимальные значения концентрации гистамина в первые 40 мин после реакции и выявлено, что у 6 пациентов уровень гистамина достоверно выше, чем у остальных (p=0,0171), что подтвердило клинически поставленный диагноз РГНТ, данные представлены в табл. 10.

Таблица 10 - Анализ уровня гистамина

Время забора образцов крови	Уровень гистамина, нмоль/л		
	РГНТ (n=6)	Сомнительные случаи (n=6)	Контрольная группа (n=10)
Первые 40 мин после реакции	30 (23-30)*	8,5 (8- 11,75)	10 (7-15)
Через 2 часа после начала реакции	6 (4-7)	9,5 (9-11,25)	4 (3-8)

Примечание: *концентрация выше в первые 40 минут, чем в двух других группах пациентов, p<0,05; U-критерий Манна-Уитни

Концентрация триптазы в разных временных точках представлена в таблице 11, различия статистически не достоверны (p>0,05). При оценке динамики изменения базового уровня триптазы различий между группами также не выявлено (p>0,05), как и не зарегистрировано ни одного случая, характерного для картины анафилактических реакций.

Таблица 11 - Анализ динамики уровня триптазы

Время забора образцов крови	Уровень триптазы, мкг/л		
	РГНТ (n=6)	Сомнительные случаи (n=6)	Контрольная группа (n=10)
До индукции анестезии (базовый уровень)	4 (4-6,8)	4,8 (3,9-5,3)	4 (3,8-5,6)
Сразу после начала реакции (до 15 мин)	4,8 (4,4-5)	4,6 (4,1-5,4)	4 (4-6)
Через 30-40 мин после начала реакции	5,4 (4,6-6)	5,2 (4,7-5,6)	4,8 (4-5,8)
Через 2 ч после начала реакции	5,8 (4,8-5,8)	4 (4-5,5)	5,2 (4,6-6)

Анализ уровня IgE показал, что медиана уровня IgE в контрольной группе пациентов (n=559) составила 38,06 (15,46-120,2) МЕ/мл, у пациентов с интраоперационными РГНТ (n=5) - 115,8 (61,4-464,66) МЕ/мл, у пациентов с сомнительными реакциями (n=6) - 24,59 (12,8-57,2) МЕ/мл, различия между анализируемыми группами не достоверны (p=0,29).

При возникновении РГНТ у 86,79% пациентов (n=46) применяли адреналин, в 13,21% (n=7) случаев он не назначался. Его получали все пациенты с тяжелыми РГНТ (реакции III и IV степени тяжести). Среди пациентов, которым адреналин не назначали 85,7% (n=6) составили больные с реакциями I степени тяжести и 14,28% (n=1) - с РГНТ II степени. Начальная дозировка при назначении адреналина составила 0,047 (0,025-0,05) мкг/кг·мин, при переводе в ОРИТ инфузия была прекращена у 21,74% пациентов (n=10), у остальных скорость инфузии составила 0,03 (0,02-0,05) мкг/кг·мин.

ГКС назначались всем пациентам при развитии реакций гиперчувствительности во время анестезии. Метилпреднизолон в дозировке 500-1000 мг (10 мг/кг) получили 32,07% пациентов (n=17), дексаметазон 8-12 мг - 67,93% пациентов (n=36). Частота использования этих препаратов у пациентов с различной степенью тяжести клинических проявлений РГНТ не отличалась (p>0,05).

Различий в частоте применения кардиотонической и вазопрессорной поддержки у пациентов, которым использовали ГКС препараты не выявлено (p>0,05). В группе больных, которым при РГНТ использовали высокие дозы метилпреднизолона, уровень глюкозы в конце операции был выше, чем у пациентов, получивших 8 мг дексаметазона, хотя достоверное повышение концентрации глюкозы по сравнению с исходными значениями отмечено в обеих группах (p<0,05). Различий в частоте возникновения неблагоприятных последствий в ближайшем послеоперационном периоде между этими группами пациентов не выявлено. Длительность госпитализации у пациентов, получивших при лечении РГНТ метилпреднизолон (10 мг/кг) меньше, чем у пациентов, которые получили дексаметазон (8 (7-10), против 10 (8-13,5) дней, p=0,0234).

ВЫВОДЫ

1. Частота интраоперационных РГНТ у кардиохирургических пациентов составляет 1,52% и выше у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. РГНТ в постперфузионном периоде возникают чаще, чем до индукции, во время вводной анестезии и в перфузионном периоде. Наиболее частой причиной возникновения РГНТ в кардиохирургии являются протамин и антибиотики. В 9% случаев установить причину затруднительно в связи с одновременным введением нескольких препаратов.
2. Отягощенный аллергологический анамнез повышает вероятность развития интраоперационных РГНТ, особенно при сенсibilизации пациента к нескольким аллергенам. Наиболее значимыми факторами являются гиперчувствительность к пищевым продуктам, лекарственным препаратам (в частности, к местным анестетикам, антибиотикам и НПВП) и гемотрансфузии в анамнезе. Уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л или увеличение этого метаболита после вводной анестезии более чем на 1 ммоль/л относительно дооперационного значения и интраоперационное применение инсулина ассоциированы с высокой вероятностью развития РГНТ.
3. Разработанный протокол профилактики, основанный на разделении больных на группы риска развития РГНТ согласно анамнестическим данным, с применением у пациентов высокого риска премедикации на основе пролонгированного ГКС (бетаметазона дипропионата) и использованием во время индукции и поддержания анестезии ингаляционных анестетиков (в том числе во время ИК), при необходимости обследованием врачом-аллергологом накануне операции, способствует уменьшению частоты РГНТ у пациентов высокого риска и снижению общего количества РГНТ с 1,69% до 0,55%.
4. Применение предложенного комплексного протокола профилактики РГНТ является эффективным и не влияет на длительность госпитализации, летальность и увеличение частоты гнойно-септических и легочных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.
5. Оценка динамики концентрации триптазы и гистамина сыворотки крови в зависимости от исходного уровня способствует выявлению истинного количества

интраоперационных РГНТ и правильной интерпретации сложных клинических состояний у кардиохирургических пациентов.

6. При использовании однократных высоких доз метилпреднизолона (10 мг/кг) у пациентов с РГНТ не выявлено неблагоприятных последствий в ближайшем послеоперационном периоде. У этих больных длительность госпитализации меньше, чем у пациентов, получающих дексаметазон.

Практические рекомендации

1. Для оптимизации сбора анамнеза пациентов рекомендуется использовать предложенный опросник для выявления факторов риска РГНТ и алгоритм предоперационного обследования пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.
2. Рекомендуется проводить мероприятия по выявлению пациентов с высокой вероятностью развития РГНТ и при необходимости обследование у врача-аллерголога с выполнением диагностических аллергологических проб, которые позволяют в предоперационном периоде проводить прицельную профилактику и определять стратегию анестезиологического обеспечения, способствующие снижению количества интраоперационных РГНТ.
3. У пациентов с высоким риском развития интраоперационных РГНТ рекомендуется придерживаться комплексного протокола профилактики, который включает предоперационную подготовку с применением ГКС и блокаторов H₁ - гистаминовых рецепторов, а также использование ингаляционных анестетиков для индукции и поддержания анестезии, в том числе и во время ИК.
4. При возникновении интраоперационной РГНТ или подозрении на нее рекомендуется применение протокола лабораторной диагностики, который позволяет правильно интерпретировать сложные клинические состояния во время кардиохирургических операций и определить необходимость дальнейшего обследования пациента.
5. Пациентам с любыми реакциями гиперчувствительности (вне зависимости от симптомов и степени тяжести клинических проявлений) при первых признаках РГНТ целесообразно назначение адреналина в необходимых дозах (при реакциях I степени тяжести - в минимальных) и глюкокортикостероидных препаратов для

предотвращения развития дальнейших симптомов и профилактики бифазных реакций.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аксельрод Б.А. Интраоперационные реакции гиперчувствительности немедленного типа у кардиохирургических пациентов / Б.А. Аксельрод, Н.В. Меньших, О.В. Дымова, Д.И. Вачнадзе, Н.А. Трекова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2019. - Т.12. - №6. - С. 550 - 556.
2. Меньших Н.В. Факторы риска развития реакций гиперчувствительности немедленного типа у пациентов кардиохирургического профиля / Н.В. Меньших, Б.А. Аксельрод, А.В. Гончарова, Д.И. Вачнадзе // Анестезиология и реаниматология. - 2019. - № 6. - С. 39 - 44.

Список сокращений и условных обозначений

АБ - антибиотики

ДИ - доверительный интервал

ГКС - глюкокортикостероиды

ГЭК - гидроксипропилкрахмал

ИК - искусственное кровообращение

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ - отношение шансов

РГНТ - реакции гиперчувствительности немедленного типа

РНЦХ - Российский научный центр хирургии

IgE - иммуноглобулин E