

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
имени академика Б.В. Петровского»

На правах рукописи

Меньших Надежда Владимировна

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

Специальность 14.01.20 - анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Б.А. Аксельрод

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
ГЛАВА I. Обзор литературы.....	15
1.1 Введение.....	15
1.2 Эпидемиология.....	16
1.3 Механизм и патогенез интраоперационных РГНТ.....	17
1.4 Факторы риска реакций гиперчувствительности.....	20
1.5 Профилактика РГНТ.....	24
1.6 Клиническая и лабораторная диагностика.....	27
1.7 Лечение.....	31
ГЛАВА II. Материал и методы исследования.....	33
2.1 Методы анестезии и используемый мониторинг.....	39
2.2 Выявление факторов риска.....	40
2.3 Протокол профилактики РГНТ.....	41
2.4 Критерии клинической диагностики.....	42
2.5 Лабораторная диагностика РГНТ.....	43
2.6 Лечение.....	44
2.7 Анализ неблагоприятных последствий.....	45
2.8 Статистическая обработка данных.....	45
ГЛАВА III. Результаты исследования.....	47
3.1 Эпидемиология и клиническая структура РГНТ.....	47
3.2 Лекарственные препараты, вызывающие РГНТ во время анестезии	51
3.3 Последствия РГНТ в ближайшем послеоперационном периоде.....	53
3.4 Оценка частоты и клинических проявлений РГНТ по группам исследования.....	54
3.5 Анализ частоты РГНТ у пациентов 1 группы в зависимости от аллергологического анамнеза.....	55
3.6 Выявление факторов риска РГНТ с помощью метода логистической регрессии.....	56

3.7	Анализ эффективности и безопасности применения протокола профилактики у пациентов 2 группы.....	61
3.8	Результаты аллергологического обследования перед операцией....	62
3.9	Клинические случаи гиперчувствительности к протамину.....	64
3.10	Верификация диагноза с помощью лабораторных методов исследования.....	67
3.11	Оценка связи исходного уровня общего IgE с возникновением РГНТ.....	68
3.12	Лечение РГНТ.....	69
	ГЛАВА IV. Обсуждение полученных результатов.....	76
	Заключение.....	91
	Выводы.....	94
	Практические рекомендации.....	96
	Список используемой литературы.....	97

Список сокращений и условных обозначений

АБ - антибиотики

АД - артериальное давление

АПФ - ангиотензин превращающий фермент

БА - бронхиальная астма

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ГКС - глюкокортикостероиды

ГЭК - гидроксиэтилкрахмал

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - искусственное кровообращение

ИМТ - индекс массы тела

КАГ - коронарная ангиография

ЛС - лекарственное средство

МР - мышечные релаксанты

НК - недостаточность кровообращения

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НПХ - нейтральный протамин Хагедорна

ОА - огибающая артерия

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФЛ - оксигенирующая функция легких

ОШ - отношение шансов

РААКИ - Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

РГЛС - реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам

РГНТ - реакции гиперчувствительности немедленного типа

РНЦХ - Российский научный центр хирургии

ПДКВ - положительное давление конца выдоха

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СЛР - сердечно-легочная реанимация
ЧСС - частота сердечных сокращений
ФК - функциональный класс
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЦА - циркуляторный арест
 α -gal - галактоза-альфа-1,3-галактоза
IgE - иммуноглобулин E
IgG - иммуноглобулин G
HAES – гидроксипропилоккрахмал
MAC – минимальная альвеолярная концентрация
P/F – респираторный индекс
WAO – World Allergy Organisation

Введение

В последние годы все больше проявляется интерес к проблеме оценки неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства (ЛС) в периоперационном периоде [23, 56, 81, 84, 86], среди которых особое место занимают реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам (РГЛС).

Согласно современной номенклатуре, вместо термина «аллергия» принято использовать понятие «гиперчувствительность» для общего обозначения нежелательных внезапно развивающихся реакций на воздействие определенного вещества в дозе, приемлемой для других людей и не связанной с его фармакологическими свойствами [59]. Важно отметить, что это определение не учитывает основной патофизиологический процесс, и для обозначения иммунного или неиммунного механизма подразделяется на аллергическую и неаллергическую гиперчувствительность соответственно. Реакции гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) относятся к острым непредсказуемым дозозависимым нежелательным побочным реакциям на лекарственные средства, связанным с иммунологической восприимчивостью пациента или генетическими факторами [1, 2]. У некоторых пациентов РГНТ могут носить бифазный характер, при которых признаки и симптомы повторяются через несколько часов после того, как ранняя фаза реакции ослабла [53, 70], промежуток между первыми симптомами реакции и их рецидивом может составлять 1-72 часа. Кроме упомянутого ранее бифазного течения, может наблюдаться затяжной характер клинических проявлений реакции, что особенно характерно для РГНТ, развившихся в ответ на введение лекарственных средств пролонгированного действия [1]. Такие реакции (бифазные или затяжные) возникают у 1-20% пациентов и большинство из них сопровождаются легкими или умеренными клиническими проявлениями [32, 113]. Хотя РГНТ составляют лишь небольшую часть зарегистрированных побочных реакций

на ЛС, они могут быть связаны со значительными последствиями для здоровья, смертностью и повышенными расходами на лечение.

Для анестезиологов в интраоперационном периоде интерес представляют реакции гиперчувствительности, которые могут протекать по типу анафилаксии с системными, угрожающими жизни проявлениями. Их последствия ведут к увеличению сроков госпитализации и нетрудоспособности пациентов, могут грозить серьёзными осложнениями вплоть до летального исхода [60, 86]. К анафилаксиям относят жизнеугрожающие генерализованные или системные РГНТ, которые быстро развиваются и при несвоевременной диагностике и лечении могут привести к смерти (реакции гиперчувствительности III и IV степени тяжести) [18, 38]. Термин «анафилаксия» также как и общее понятие гиперчувствительности, распространяется на все быстро развивающиеся, опасные для жизни реакции, независимо от патогенетического механизма их развития [29]. Признаки, симптомы и лечение анафилаксии одинаковы независимо от триггера или патогенеза [121]. Тяжелые интраоперационные РГНТ наблюдаются достаточно редко, но их внезапное возникновение во время анестезии и катастрофические последствия являются одной из причин смертности в периоперационном периоде [5]. Показатели смертности во время тяжелых РГНТ колеблются от 6 до 9% [56, 68, 86], а у 2% пациентов, перенесших анафилаксию, развиваются инвалидизирующие последствия в виде тяжелого повреждения головного мозга [47]. По данным литературы, частота анафилаксии во время общей анестезии варьирует от 1 случая на 3500 до 20000 [46, 55, 56, 68, 128], в то время как данные об общей эпидемиологии РГНТ во время анестезии не известны, так как авторы учитывают только тяжелые интраоперационные реакции, исключая РГНТ легкой и средней степени тяжести. Более того, авторы крупных исследований признают, что система сбора и анализа информации о РГНТ недостаточно эффективна, что приводит к уменьшению истинного количества реакций и ощущению ложного благополучия [56].

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 (протамин), препараты донорской крови и ее компоненты, коллоидные растворы, которые обладают потенциально высоким риском развития РГНТ. Необходимо учитывать, что одной из особенностей кардиохирургических пациентов является предшествующий хирургическому лечению прием различных лекарственных и диагностических препаратов, в том числе рентгеноконтрастных средств, повышающих риск аллергической сенсibilизации и готовность иммунной системы к развитию реакции гиперчувствительности, а также β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), снижающих эффективность лечения возникшей анафилаксии в связи с их способностью снижать чувствительность бета-адренергических рецепторов к катехоламинам [16].

Искусственное кровообращение (ИК) неизбежно сопровождается явлениями системного воспалительного ответа, который связан с активацией иммунной системы при контакте крови с контуром аппарата [11]. У 40% кардиохирургических пациентов при поступлении после операции в отделение реанимации и интенсивной терапии обнаружен высокий уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) и отмечена статистически значимая корреляция между уровнем IgE и содержанием эозинофилов в крови, участвующих в запуске аллергических реакций [14], что может говорить о повышенной активности иммунной системы таких пациентов. В связи с вышеперечисленными факторами проблема РГНТ в кардиохирургии особенно актуальна.

Несмотря на достаточное количество работ в этой области, данные о факторах риска, частоте развития РГНТ, препаратах, наиболее часто провоцирующих их возникновение в интраоперационном периоде противоречивы, что может быть обусловлено использованием различных

протоколов анестезии, профилем изученных хирургических пациентов, выбором методов диагностики РГНТ и другими факторам. Объективных данных, свидетельствующих об эффективности премедикации для снижения риска РГНТ к лекарственным средствам, на сегодняшний день недостаточно [15, 30, 76, 86]. Диагностика возникших РГНТ, риски их развития и профилактические меры изучены недостаточно и не стандартизированы [60, 86]. Общеизвестных протоколов и практических рекомендаций по профилактике и диагностике РГНТ у кардиохирургических пациентов в настоящее время не разработано.

Степень разработанности темы исследования

Диагностика возникших РГНТ, риски их развития и профилактические меры недостаточно изучены и стандартизированы. Четких протоколов и практических рекомендаций по профилактике и диагностике РГНТ у кардиохирургических пациентов пока не разработано, что обуславливает актуальность этой работы.

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

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 полипрагазии, 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.

Личный вклад автора

Автор лично осуществлял подбор и систематизацию научной литературы по теме диссертации, перевод иностранных источников. Автор принимал участие в разработке и дополнении методик исследования и их

реализации. Автором лично разработан опросный лист для выявления факторов риска РГНТ у кардиохирургических пациентов. Автором выполнен сбор и анализ клинических данных, статистическая обработка результатов, осуществлено написание и оформление диссертационной работы. Анестезиологическое обеспечение некоторых пациентов, вошедших в исследование, осуществлено автором.

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

Публикации по теме диссертации

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.

Благодарность

Автор выражает слова благодарности администрации ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» за предоставленную возможность работы над данным научным исследованием.

Особенную признательность хотелось бы выразить научному руководителю, заведующему отделением анестезиологии и реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доктору медицинских наук Борису Альбертовичу Аксельроду за колоссальную поддержку и оказанное содействие в разработке и проведении диссертационной работы.

Слова благодарности выражаются профессору, д.м.н. Нине Александровне Трековой за помощь при планировании исследования и анализе полученных результатов.

Отдельная признательность за обеспечение лабораторной диагностики РГНТ и помощь в обработке полученных результатов выражается клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в лице заведующей лабораторией, к.м.н. Ольги Викторовны Дымовой и врача клинической лабораторной диагностики Алевтины Викторовны Гончаровой.

Также хотелось бы поблагодарить кабинет общей аллергологии и иммунопатологии ЦКБ РАН, в частности, врача аллерголога-иммунолога, к.м.н. Дарью Григорьевну Жукову за экспертное мнение и консультирование пациентов исследования.

Слова благодарности выражаются рецензентам к.м.н. Денису Александровичу Гуськову и к.м.н. Игорю Османовичу Молочникову за чуткие замечания и рекомендации в написании диссертационной работы.

В заключение хотелось бы поблагодарить весь коллектив отделения анестезиологии и реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» за помощь, оказанную при сборе материалов исследования.

ГЛАВА I. Обзор литературы

1.1. Введение

Проблема побочных реакций на лекарственные средства в периоперационном периоде, среди которых особое место занимают реакции гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ), сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет [16, 56, 81, 84, 86]. Наиболее грозным клиническим проявлением этого осложнения является анафилаксия. Определение анафилаксии впервые введено Чарльзом Рише и Полем Портье в 1901 году (от др.-греч. ana-против, phylaxis-защита), для описания шока со смертельным исходом, который они наблюдали у некоторых животных сразу после второго контакта с чужеродным веществом, называемым антигеном [108]. В современной литературе, согласно последнему пересмотру классификации, анафилаксия определяется как любая серьезная системная аллергическая реакция или реакция гиперчувствительности с быстрым началом, которая может быть опасной для жизни [118]. Хотя традиционно считается, что она связана с опосредованными иммуноглобулином E (IgE) реакциями, она также может быть вызвана взаимодействием антигена с иммуноглобулином G (IgG), активацией комплемента и прямой активацией тучных клеток и базофилов, но эти различия имеют минимальную значимость для врача, столкнувшегося с диагнозом и ведением пациента с таким клиническим синдромом. «Анафилактоидная» - это термин, используемый ранее для описания реакций, которые вызывают аналогичную с анафилаксией клиническую картину, но не являются IgE-опосредованными. В настоящее время вне зависимости от того IgE-опосредованный и не IgE-опосредованный механизмы являются возможной причиной, термин анафилактическая, а не анафилактоидная, является предпочтительным для описания реакций гиперчувствительности. Молекула любого лекарственного вещества может спровоцировать анафилаксию, в периоперационном периоде наиболее часто ее вызывают препараты из группы антибиотиков, препараты

донорской крови, мышечные релаксанты (МР), полипептиды (апротинин, латекс и протамин), плазмозаменители и пропофол [71, 82]. Наиболее частой причиной РГНТ во время общей анестезии считаются миорелаксанты (примерно 50%–70% от всех реакций), в частности рокуроний и суксаметоний, и β -лактамы антибиотики, представителями которых являются пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы [5, 38, 69, 84]. На галогенсодержащие анестетики анафилактические реакции не зарегистрированы [86].

1.2 Эпидемиология

До настоящего времени не сформировалось единого мнения о частоте развития, структуре РГНТ, факторах риска и препаратах, наиболее часто провоцирующих их возникновение в интраоперационном периоде, данная ситуация может быть обусловлена использованием различных протоколов анестезии, профилем изученных хирургических пациентов, выбором методов диагностики РГНТ и другими факторами [6, 16, 56, 84, 86]. Частота РГНТ во время анестезии в общей хирургии колеблется в пределах от 0,03 до 0,29% и может быть занижена в связи с недостаточной системой сбора и анализа информации о возникших реакциях гиперчувствительности [54, 56, 86]. Отсутствие лабораторной диагностики при клинической картине РГНТ зачастую служит поводом для исключения случая из исследования. Также многие авторы исключают РГНТ, основываясь на отрицательных аллергологических пробах, которые могут наблюдаться как при неиммунных РГНТ, так и при неправильном выборе метода аллергологического тестирования [54, 56]. Различные методики аллергологического тестирования, используемые в исследованиях, имеют свои ограничения и не всегда являются оптимальными (различная чувствительность и специфичность методов для определенных ЛС) [18]. Кроме того, отмечается недообследованность пациентов в связи со сроками и качеством аллергологического обследования после операции, которое должно

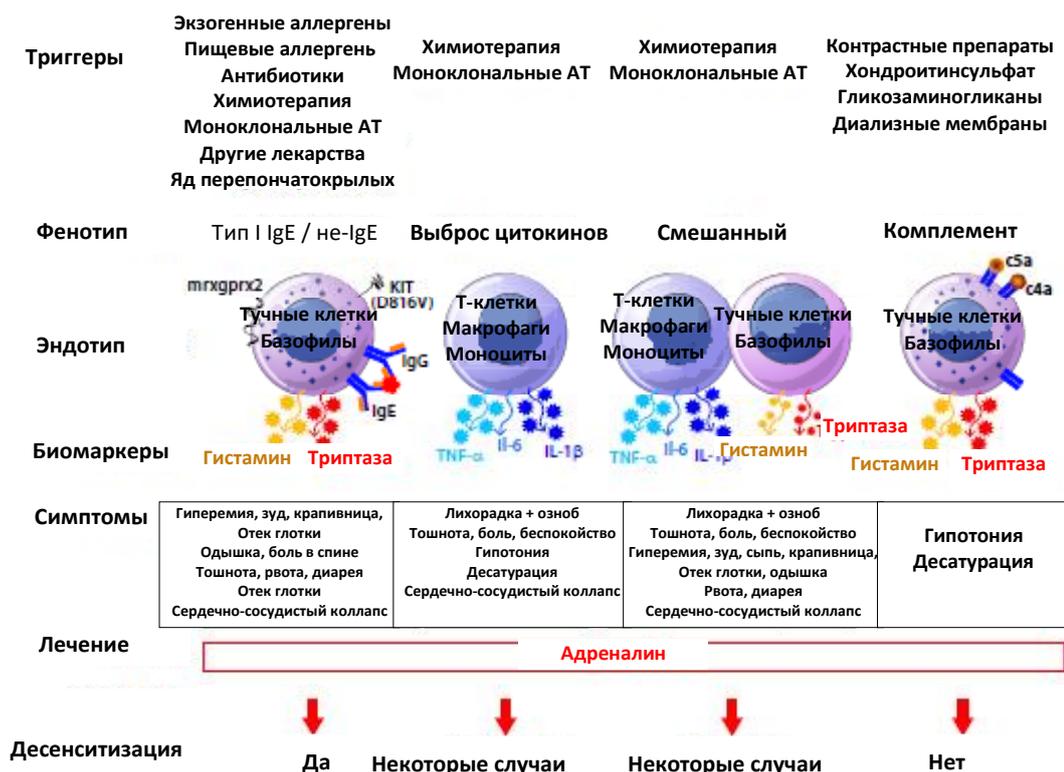
проводиться не ранее, чем через 6 нед. после анафилактической реакции во избежание ложных результатов [54].

1.3 Механизм и патогенез интраоперационных РГНТ

РГНТ возникают остро в период от нескольких минут до 1 часа после взаимодействия с лекарственным средством [134]. По патофизиологическому механизму они могут быть как иммунологически опосредованные- истинно аллергические, так и протекающие без участия иммунных механизмов, но сопровождающиеся сходной клинической картиной - неаллергические (ранее для этих реакций широко применялись названия анафилактоидные или псевдоаллергические) реакции. Большая часть иммунных интраоперационных РГНТ обусловлена IgE - опосредованным механизмом [38, 44, 86, 125]. Использование ЛС, перенесенное без осложнения в виде РГНТ, не исключает IgE-опосредованную аллергию во время последующего их применения, в то время как IgE-опосредованная аллергия на них может возникнуть без предварительного взаимодействия с этими препаратами [1, 86]. Неиммунные варианты нежелательных побочных реакций на лекарственные средства могут иметь различный генез, например: неспецифическая дегрануляция тучных клеток или базофилов с высвобождением гистамина (рентгеноконтрастные препараты, ванкомицин), изменение метаболизма арахидоновой кислоты (нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП), фармакологическое действие веществ, вызывающих бронхоспазм (β -блокаторы) [24, 45, 96, 103]. Неспецифическая дегрануляция тучных клеток происходит без участия иммунных механизмов, однако эффекты высвобождаемых медиаторов (патофизиологические и фармакологические) при аллергической и неаллергической анафилаксии одни и те же, в связи с этим клинические проявления этих реакций неотличимы. Для неаллергической анафилаксии характерен дозозависимый эффект: чем больше доза препарата, тем выше риск развития анафилаксии и тяжелее ее течение [4]. Следует, однако, отметить, что тяжелая неаллергическая анафилаксия может развиваться

после внутривенного введения даже небольших количеств рентгеноконтрастного средства (1-2 мл) [12].

Одним из приоритетных научных направлений изучения анафилаксии в настоящее время является изучение ее фенотипов и эндотипов [93]. Это обусловлено разнообразными клиническими проявлениями, сложными иммунологическими механизмами, неодинаковым ответом на проводимую профилактику и дальнейшую терапию. Фенотипы и эндотипы позволяют выделить группы больных с различными механизмами развития РГНТ и, используя индивидуальный подход, подобрать персонализированную терапию в дальнейшем для лечения гиперчувствительности. Фенотипы анафилаксии определяются клиническими проявлениями в виде реакций I типа, цитокинового шторма и смешанных реакций. Эндотипы, лежащие в их основе, включают IgE- и не-IgE-опосредованные реакции, прямую активацию тучных клеток и базофилов, высвобождение цитокинов и смешанные реакции. Биомаркерами являются триптаза, гистамин и другие медиаторы иммунных клеток, а также цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкины 1 бета и 6 (interleukin, IL-1 β и IL-6). Десенситизация показана в реакциях I типа и в отдельных случаях цитокинового шторма и смешанных реакций, но не применяется при прямом высвобождении медиаторов тучных клеток/базофилов [29]. Патогенез клинических проявлений анафилаксии представлен на рисунке 1. Симптомы, связанные с действием медиаторов на органы-мишени, обуславливают клинические проявления реакций гиперчувствительности. Клеточными мишенями для IgE-опосредованных реакций являются тучные клетки, базофилы и другие иммунные клетки. Покраснение, зуд, крапивница, ангионевротический отек, одышка, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, гипотония, кислородная десатурация и коллапс являются классическими клиническими проявлениями, вызванными высвобождением медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов.



[Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. // J Allergy Clin Immunol.-2017.-Vol.140 N.2.-P.321-333.]

Рисунок 1- Пути анафилаксии

Обычные триггеры этих реакций включают продукты питания, лекарства, яды перепончатокрылых насекомых и аллергены окружающей среды. Среди распространенных причин подобных РГНТ такие продукты питания как арахис, молоко, яйца и орехи; некоторые лекарственные средства, например β-лактамы антибиотики, химиотерапевтические препараты (платины и таксаны), моноклональные антитела (химерные, гуманизированные и человеческие), общие анестетики.

Экспериментально, в условиях *in vitro*, была выявлена роль ряда часто используемых низкомолекулярных лекарственных средств (например, миорелаксантов, фторхинолонов, ванкомицина) на активацию недавно открытого рецептора MRGPRX2 (mastocyte-related G-protein coupled receptor X2), который экспрессируется на тучных и других клетках, что способствует их дегрануляции [104]. Участие этого рецептора, как и IgG, в развитии РГНТ у людей сейчас изучается.

Реакции подобные цитокиновому шторму вызываются высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6, а клетки-мишени включают моноциты, макрофаги, тучные клетки и другие иммунные клетки с фрагментами кристаллизуемых γ рецепторов (fragment crystallizable γ receptors, Fc γ R) иммуноглобулинов [51]. Цитокиновые реакции характеризуются ознобом, лихорадкой, общим недомоганием с последующей гипотензией, десатурацией и коллапсом. Триггерами этих реакций как правило служат моноклональные антитела и химиотерапия. Эти же препараты могут провоцировать реакции смешанного типа (характеризующиеся признаками реакций I типа и цитокинового шторма) при которых зуд, крапивница и отек возникают совместно с ознобом, лихорадкой, гипотензией и десатурацией.

Прямая активация тучных и других иммунных клеток способна происходить на фоне применения ванкомицина [103] или через активацию комплемента гликозаминогликанами [63] и контрастными средами [96], с образованием анафилатоксинов C3a и C5a, которые могут связываться с рецепторами комплемента [49]. Высвобождение гистамина, лейкотриенов и простагландинов в результате этого процесса способствует развитию гиперемии, крапивницы, гипоксии, вазодилатации и гипотонии.

1.4 Факторы риска реакций гиперчувствительности

Парентеральное применение лекарственных средств может ассоциироваться с высокой вероятностью развития анафилактических реакций [33], что ставит в условия повышенного риска пациентов в условиях интраоперационного периода. Современные рекомендации по профилактике развития РГНТ направлены на тщательное изучение анамнеза, факторов риска развития аллергических реакций, по возможности ограничение или исключение использования препаратов, которые ассоциированы с высокой частотой развития реакций гиперчувствительности, при необходимости и аллергологическом обследовании пациентов.

Ранее перенесенная периоперационная РГНТ, которая не была диагностирована или исследована, является основным фактором риска для IgE-опосредованной анафилаксии [18, 37, 57, 60, 86]. Однако они могут наблюдаться впервые, если во время предыдущего воздействия вещества организм был сенсibilизирован. Неиммунные реакции гиперчувствительности могут развиваться и при первом контакте с молекулой лекарственного препарата, без предшествующего воздействия. Риск тяжелых анафилактических реакций выше при РГНТ, развившейся на использование лекарственного препарата, если возраст больных старше 65 лет и в том случае, если пациенты имеют сердечную недостаточность или легочные заболевания [90]. Один из наиболее важных факторов риска аллергической РГНТ на ЛС может быть связан с химическим свойством и молекулярной массой лекарственных веществ [40], в то время как генетические особенности пациента, а также взаимодействия генов с окружающей средой могут влиять на развитие, клиническую картину и степень тяжести IgE-опосредованной РГНТ [105].

В литературных источниках нет единого мнения о влиянии атопических заболеваний на повышение риска периоперационных РГНТ [52, 55, 60, 81, 86, 110]. Основной периоперационный риск при атопии связан с неконтролируемой астмой, которая является основным фактором риска развития послеоперационного бронхоспазма [48, 75]. Однако, некоторые исследователи при анализе факторов риска анафилаксии выявляют эту связь [33].

Риск развития аллергии на латекс повышен у пациентов с атопическими заболеваниями, гиперчувствительностью к латексу в анамнезе, расщелиной позвоночника, множественными операциями, особенно в детском возрасте, профессиональным воздействием латекса и аллергией на экзотические фрукты (авокадо, банан, киви и др.) [35].

Аллергия на яйца, сою или арахис является одной из самых частых IgE-опосредованных пищевых аллергий в детстве и все еще вызывает опасения у

анестезиологов при использовании пропофола и [31, 117]. Пациенты с пищевой аллергией, включая сою и яйца, сенсibilизированы к белкам в пищевых продуктах, а не к маслам или жирам [20]. Пациенты с аллергией на яйца обычно реагируют на компоненты яичного белка (овальбумин, овомукоид и кональбумин) и не имеют аллергии к лецитину яичного желтка, который используется в пропофоле [27, 31]. Соевое масло, используемое в пропофоле, является высокоочищенным и не содержит значимого количества аллергенных белковых частиц. При исследовании пациентов с аллергией на яйца и сою, подтвержденную аллергологическими пробами, аллергия на пропофол не выявлена [36, 88]. Аллергия на арахис до сих пор указана как противопоказание в инструкции к пропофолу, вероятно, это связано с потенциально возможной клинической перекрестной реактивностью между арахисом и соей, принадлежащих к семейству бобовых. Однако пациенты с аллергией на арахис, как правило, не страдают аллергией на сою [20]. Учитывая все вышеперечисленные факты, авторы многочисленных исследований приходят к выводу, что использование пропофола безопасно у пациентов с аллергией на пищевые продукты [31, 83, 88].

Факторами риска аллергии на протамин считаются аллергия на рыбу, вазэктомия и применение инсулина НПХ. Протамин является высокоосновным полипептидом, первоначально выделенным из спермы лососевых рыб, и получившим широкое применение в кардиохирургии и в продлении фармакологический эффекта инсулина (то есть нейтральный протамин Хагедорна (НПХ)). Протамин может вызывать различные побочные эффекты, включая крапивницу, гипотензию, острую легочную гипертензию за счет того, что является мощным гистаминолибератором, в то время как доказательства IgE-опосредованной аллергии на протамин очень ограничены [71, 72]. Доказательств, подтверждающих повышенный риск аллергии на протамин при аллергии на рыбу недостаточно [71, 74]. Существует перекрестная реакция между протамином и человеческой спермой, что играет роль у мужчин после вазэктомии в связи с выработкой у них антител к

сперме [71, 135]. Имеются данные о том, что фактором риска РГНТ на протамина может являться применение протаминасодержащих инсулинов (инсулинов НПХ), хотя объективных данных пока недостаточно [72, 115, 129]. Одно из оснований для этого предположения является то, что описывается наличие у пациентов на инсулинотерапии НПХ антипротаминальных IgE антител, которые связывают с возникновением аллергии на протамин [137].

Отмечается связь между A-Gal синдромом и гиперчувствительностью к растворам желатина и гепарину. Синдром A-Gal признан как IgE-опосредованная аллергия на красное мясо. A-Gal - синдром основан на сенсibilизации к олигосахариду, состоящему из двух молекул галактозы (галактоза-альфа-1,3-галактозы или α -gal), который присутствует во многих животных продуктах питания, включая мясо и желатин. Первичная сенсibilизация отмечается после укуса ряда клещей и характеризуется отсроченным появлением клинических признаков (через 3-6 часов) после употребления мяса [117, 141]. Пациенты с аллергией к α -gal могут перекрестно реагировать на коллоиды на основе желатина, поскольку некоторые препараты содержат α -gal [92]. В связи с тем, что гепарин получают из бычьего легкого или слизистой оболочки кишечника свиньи, он может содержать α -gal в результате потенциального загрязнения в процессе производства. Опубликованные исследования не выявили случаев IgE-опосредованной аллергии на гепарин и в настоящее время нет доказательств того, что РГНТ к гепарину связаны с IgE к α -gal [64, 91, 114].

Иммуноглобулин E содержится в сыворотке крови в очень низкой концентрации. В норме концентрация общего IgE в сыворотке крови по сравнению с уровнем иммуноглобулина M (IgM) и иммуноглобулина G (IgG) невелика и составляет не более 100 МЕ/мл. Повышение уровня общего IgE в крови может указывать на развитие и активность атопических заболеваний, а также может быть связано с другими причинами (наличие паразитарных, грибковых поражений, некоторых заболеваний крови), поэтому этот

показатель в качестве прогностического признака обладает относительной информативностью [1].

На активацию тучных клеток, участвующих в патофизиологических механизмах реализации РГНТ, указывает повышение базового уровня триптазы, которое наблюдается при системном мастоцитозе (или других гематологических миелоидном лейкозе и может служить фактором риска развития РГНТ [82, 112]. Это заболевание связано с гиперплазией тучных клеток и может затрагивать кожу, печень, селезенку, лимфатические узлы и костный мозг [143]. Анафилактические реакции могут представлять собой проявление системного мастоцитоза, как правило, базовый уровень триптазы у этих пациентов превышает 20 нг/мл [112].

1.5 Профилактика РГНТ

Подробный сбор анамнеза является первым звеном профилактики анафилактических реакций и основанием для дальнейшей тактики ведения пациента. Следует избегать ЛС, если к ним отмечалась гиперчувствительность у пациента в анамнезе, или препаратов, способных вызвать перекрестные реакции.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, больные, имеющие в анамнезе аллергические заболевания: аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, лекарственная аллергия, реакции на ужаление перепончатокрылых, пищевая аллергия и т.д. - должны перед плановыми оперативными вмешательствами быть проконсультированы врачом аллергологом-иммунологом [18, 119]. В практическом здравоохранении это далеко не всегда представляется возможным так как диагностика ограничена временными сроками и тяжестью состояния пациента. Поэтому зачастую тактику ведения таких больных, включая анестезиологическое пособие и назначение премедикации, определяют врачи анестезиологи и хирурги, что требует тщательного анализа факторов риска развития РГНТ. Консультация аллерголога необходима пациентам с анафилактическими реакциями во время предыдущих анестезий или

хирургических манипуляций, с аллергией на классы препаратов, которые будут использоваться в периоперационном периоде, а также больным с риском развития аллергии на латекс. Среда без латекса предотвращает аллергию у пациентов с высоким риском аллергии на латекс, а использование перчаток из латекса с низким содержанием белков и без пудры способно снизить латексную сенсibilизацию [61, 100]. Связь между гиперчувствительностью к пропофолу и аллергией на яйца, сою или арахис не обнаружена [22], поэтому нынешняя практика выбора альтернатив пропофолу у пациентов с такой пищевой аллергией не обоснована. При синдроме A-Gal коллоиды на основе желатина не следует использовать, без предварительного аллергологического тестирования.

По мнению ряда авторов, премедикация неэффективна для профилактики аллергических реакций, но способна снизить частоту и интенсивность неаллергических РГНТ [1, 86]. Предварительное применение H₁-антигистаминных препаратов способствует снижению эффектов гистамина и если не предотвращению, то уменьшению степени тяжести клинических проявлений анафилактических реакций [1, 86, 121]. Премедикация противовоспалительными ингибиторами циклооксигеназы-1 и кортикостероидами может снизить интенсивность симптомов при цитокиновом шторме, но не защищает от этих реакций [29]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями, введением препаратов-гистаминолибераторов необходимо проведение премедикации: глюкокортикостероиды (ГКС) - дексаметазон 4–8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно и антигистаминные препараты - клемастин 0,1% - 2 мл или хлоропирамина гидрохлорид 0,2% - 1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы, за 30 мин - 1 час до вмешательства [18]. Некоторые авторы ставят под сомнение эффективность

использования ГКС для снижения риска РГНТ так как в настоящее время нет доказательств того, что однократная доза эффективна для предотвращения анафилактических реакций, хотя у пациентов с бронхиальной астмой (БА), получающих длительную терапию кортикостероидами, наблюдается снижение частоты гиперреактивности бронхов во время анестезии [86, 87]. В нашем Центре, Трекова Н.А. и соавт. в своей работе оценили применение ГКС у кардиохирургических пациентов при операциях с ИК и установили при сравнительном анализе, что эффективность применения бетаметазона для профилактики периоперационных РГНТ выше, чем преднизолона (дексаметазона) в 2,7 раза ($p < 0,05$), и ниже степень тяжести клинических проявлений анафилактических реакций. При этом нарушений электролитного, водного баланса, а также осложнений, которые можно было бы отнести к побочным эффектам бетаметазона не отмечено [15].

Прежде всего, опасения при применении ГКС связаны с возможными нежелательными побочными эффектами, однако несмотря на то, что они способствуют возникновению гипергликемии [42, 95], в нескольких крупных исследованиях доказано, что их применение не влияет на частоту гнойно-септических осложнений и нарушение заживления ран, а также не повышает вероятность желудочно-кишечных кровотечений [127, 130, 132]. Manfredi G. и соавторы предложили разделить пациентов на 3 группы согласно факторам риска (РГНТ и степень их тяжести в анамнезе, в том числе во время предыдущих анестезий, наличие и выраженность симптомов хронического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, частота использования антигистаминных препаратов и ГКС) и использовать ступенчатый подход к назначению премедикации у пациентов при плановых оперативных вмешательствах [81]. В этой работе в зависимости от аллергологического анамнеза назначается премедикация, начиная от топических стероидов и однократного использования блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов у пациентов с низким риском, вплоть до приема ингаляционных и

пероральных ГКС и антигистаминных препаратов ежедневно за 2 недели до операции у пациентов высокого риска развития интраоперационных РГНТ.

1.6 Клиническая и лабораторная диагностика

Диагностика интраоперационных РГНТ основывается на клинической картине, согласно шкале определения тяжести РГНТ немедленного типа, оценивающей их клинические проявления и локализацию (модификация шкалы Ринга и Мессмера 1977 г.) [13, 86], данная шкала представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Шкала оценки тяжести клинических проявлений РГНТ

Степени тяжести реакции		Клинические проявления реакции
I		Кожная сыпь, эритема и / или отек слизистых оболочек
II		Не требующие лечения внезапная гипотензия, тахикардия и / или бронхоспазм +/- симптомы 1 степени
Анафилаксия (жизнеугрожающая)	III	Требующие лечения внезапная выраженная гипотензия, нарушения ритма и проводимости сердца и / или тяжелый бронхоспазм и / или отек гортани с фактическим или потенциальным нарушением проводимости дыхательных путей +/- симптомы 1 степени
	IV	Наличие показаний к СЛР

[Mertes P.M., Malinovsky J.M., Jouffroy L. et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for Clinical practice. //J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.-2011.-Vol.21 N.6.-P.442-453.]

Тяжесть клинических проявлений анафилактических реакций варьирует от легкой (реакции I степени тяжести), характеризующейся кожными проявлениями, до тяжелой жизнеугрожающей анафилаксии (реакции III и IV степени), сопровождающейся фактическим или потенциальным нарушением проводимости дыхательных путей, вызванным отеком гортани или

бронхоспазмом, нарушениями ритма и проводимости сердца, выраженной гипотонией, требующей вазопрессорной поддержки. Выраженными нарушениями гемодинамики, согласно международным рекомендациям World Allergy Organisation (WAO), считается снижение систолического артериального давления ниже 90 мм.рт.ст. или на 30% от исходного уровня [18, 109, 134].

Правильная и своевременная диагностика РГНТ во время общей анестезии остается сложной задачей. Это связано с несколькими факторами. Кожные покровы пациента оценить практически невозможно, в связи с тем, что во время операции пациент накрыт хирургическим бельем и в зоне видимости анестезиолога остаются лишь ограниченные части тела. Это может способствовать тому, что наиболее частые первые признаки анафилактической реакции- кожные проявления, могут остаться незамеченными. Нарушение проходимости дыхательных путей также может быть проанализировано с запозданием или остаться незамеченным, ведь жалоб пациент предъявить не может, а причины неадекватности ИВЛ и снижения оксигенирующей функции легких (ОФЛ) могут быть различны. Кроме того, клиническая картина гипотонии, характерная для анафилактических реакций, может быть смазана ввиду действия анестетиков на сердечно-сосудистую систему. Особенно это касается кардиохирургических пациентов, у которых оценить истинную гемодинамику зачастую представляется затруднительным в связи с особенностями анестезиологического пособия и некоторых этапов операции, требующего использования вазопрессорной и кардиотонической поддержки на некоторых этапах операции для поддержания перфузионного давления.

Для верификации РГНТ могут быть использованы методы лабораторной диагностики [6, 19]. Это имеет большое значение для диагностики РГНТ у пациентов в интраоперационном периоде, когда клиническая диагностика бывает крайне затруднена. Высвобождение в ходе анафилактических реакций медиаторов тучных клеток и базофилов -

гистамина и триптазы, позволяет использовать их в качестве диагностических биомаркеров РГНТ в острый период [101]. Оптимальное время забора образцов крови для лабораторной диагностики обусловлено максимальной концентрацией и периодом полураспада этих медиаторов. Уровень триптазы определяют через 1-2 часа после реакции (период полураспада 2-6 часов), а гистамина в первые 15-30 мин после реакции (период полураспада 15-20 мин). После забора образец крови должен быть проанализирован на концентрацию биохимических маркеров РГНТ немедленно или заморожен [26, 86]. Для оценки уровня триптазы рекомендуется ориентироваться на ее базовый уровень, который может быть определен до возникновения РГНТ (до анестезии) либо через 24 ч после анафилактической реакции. Увеличение концентрации триптазы в сыворотке ($> 12,5$ мкг/л или в 2-2,5 раза относительно базового уровня) предполагает IgE-опосредованный механизм РГНТ [26, 67]. Необходимо иметь в виду, что концентрация триптазы часто остается в пределах нормального референтного диапазона, если системная реакция является умеренной (РГНТ I-II степени тяжести) [26, 86], при этом уровень гистамина может быть повышен [42, 94, 119, 120]. Так как гистамин повышается вне зависимости от механизма развития реакции гиперчувствительности (аллергический или неаллергический), оценка уровня гистамина для диагностики иммунологически опосредованных РГНТ является менее информативным методом [77, 120, 121]. Гистамин является биогенным амином с широким спектром физиологических эффектов, который вырабатывается клетками различных типов в ответ на специфические и неспецифические раздражители, включая антигены различного происхождения, гормоны, лекарственные препараты и другие [7]. Нормальным уровнем гистамина считается концентрация его в крови менее 6 ммоль/л [26] и вне клеток он быстро метаболизируется. При РГНТ наблюдается увеличение содержания в крови гистамина, причем степень выраженности клинических симптомов реакции пропорциональна повышению концентрации этого медиатора [9]. При небольшом превышении

его содержания происходит гиперсекреция желудочного сока и увеличение частоты сердечных сокращений, затем присоединяются такие симптомы как головная боль, гиперемия, крапивница, кожный зуд, а при дальнейшем повышении уровня гистамина наблюдается артериальная гипотензия, бронхоспазм и остановка сердца [80]. Комбинированная оценка концентрации гистамина и триптазы в плазме рекомендуются во Франции [86] и в США [78]. Измерение только уровня триптазы применяют в Скандинавии [60], Великобритании [57], Австралии и Новой Зеландии [65] и Испании [66]. Первоначальный диагноз (РГНТ к лекарственному средству), основанный на клинической картине, является предполагаемым, в то время как этиологическая оценка связана с уровнями триптазы и результатами аллергологического обследования [18, 38, 66].

Комбинация измерений биохимических медиаторов РГНТ и аллергического тестирования (кожные тесты, выявление аллергенспецифического иммуноглобулин Е) рекомендуется для дифференциальной диагностики аллергических от неаллергических реакций и для идентификации вещества, которое явилось причиной анафилаксии [86].

Аллергологическое тестирование *in vitro* может проводиться в острый период, но не дает 100% результата [18]. Аллергологические пробы должны выполняться не ранее, чем через 4-6 недель после предполагаемой РГНТ в связи с высокой вероятностью ложноположительных и ложноотрицательных результатов [18, 66]. Провокационное аллергологическое тестирование *in vivo* (кожные, сублингвальные и провокационные дозирующие тесты, в России – тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов - ТТЕЭЛ по А. Д. Адо) является «золотым стандартом» для выявления гиперчувствительности к лекарственным препаратам, патофизиологического механизма (иммунный и неиммунный) и направлено на предотвращение РГНТ в дальнейшем [18, 57, 78, 86].

1.7 Лечение

При подозрении на РГНТ, согласно данным литературы, необходимо немедленно прекратить введение ЛС, которое могло спровоцировать эту нежелательную реакцию. Препаратом первой линии для лечения тяжелых реакций гиперчувствительности является адреналин, который применяют внутримышечно в дозе от 0,3 до 0,5 мг и при необходимости вводят повторно через 5-10 мин [18]. Адреналин оказывает влияние на β -адренорецепторы, стимуляция которых вызывает периферическую вазоконстрикцию и снижает проницаемость сосудов, тем самым устраняя гипотензию и отек слизистых оболочек, β_1 -адренорецепторы, увеличивая частоту, силу сердечных сокращений, ударный и минутный объем сердца, таким образом, способствуя повышению АД, и β_2 -адренорецепторы, расслабляя гладкую мускулатуру бронхов, уменьшая бронхоконстрикцию и высвобождение медиаторов воспаления (гистамина и лейкотриенов) [121, 139]. При нестабильной гемодинамике рекомендуется его в/в применение дробно в растворе 0,1 мг/мл (1 мг на 10 мл NaCl 0,9%) или непрерывная инфузия 0,05-1 мкг/кг·мин [77, 94, 107, 121]. Адреналин незаменим при РГНТ в связи с быстрым началом действия и своими фармакологическими свойствами. Несмотря на возможные нежелательные эффекты, при тяжелой угрожающей жизни анафилаксии нет абсолютных противопоказаний для использования адреналина, преимущества его использования превышают возможные риски в том числе у пожилых пациентов и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [120]. У пациентов, получающих лечение антагонистами β -адренорецепторов и не реагирующих на повторные инъекции адреналина или других вазоактивных веществ, рекомендуется введение глюкагона [66].

При гемодинамических и респираторных нарушениях необходимо обеспечить немедленную подачу 100% кислорода с высоким потоком, обеспечить проходимость дыхательных путей и начать интенсивную инфузионную терапию (в объеме 0,5-1л, при анафилактическом шоке до 2-3

л жидкости) [94, 121]. При бронхиальной обструкции целесообразно дополнительное введение ингаляционных агонистов β -адренорецепторов.

Препаратами второй линии являются блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения на ранних стадиях всех РГНТ, H₂-антигистаминные препараты, хотя их применение некоторые авторы считают сомнительным, и ГКС [1, 66, 107]. На данный момент, из-за низкой доказательной базы в связи с этическими и практическими трудностями в проведении рандомизированных контрольных испытаний при острых реакциях гиперчувствительности, недостаточно данных, способных подтвердить или опровергнуть пользу антигистаминных препаратов при лечении РГНТ [97], как и убедительных доказательств "за" или "против" использования ГКС [79]. Известно, что глюкокортикостероидные препараты из-за медленного начала действия играют незначительную роль в острой фазе реакций, но эффективны при лечении астмы и в предотвращении длительных или бифазных анафилактических реакций [79, 121]. Некоторые авторы отмечают неспецифический мембраностабилизирующий эффект в течение первых 10–30 минут при применении высоких доз ГКС (500–1000 мг) [30, 107], но в современных рекомендациях отмечают, что пульс-терапия не обоснована [18].

ГЛАВА II. Материал 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±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 были разделены в соответствии с аллергологическим анамнезом на три подгруппы - А, Б и В, см. рис. 2.



Рисунок 2 - 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. К подгруппе А отнесены пациенты, у которых аллергологический анамнез не был отягощен. Подгруппу Б составили пациенты, у которых имела место сенсibilизация к одному аллергену, либо указание на одно из аллергических заболеваний (подгруппа повышенного риска РГНТ). К подгруппе В отнесены пациенты с поливалентной аллергией в анамнезе, а также с сочетанием любого вида аллергии с одним или несколькими из аллергических заболеваний (подгруппа высокого риска возникновения РГНТ) (см. табл. 2).

Таблица 2 - 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 обеих групп сопоставимы по полу, возрасту, типу хирургических операций, но во 2 группе наблюдалось больше операций, проведенных в условиях ИК (58,7% (n=1633) против 66,7% (n=732), p<0,05. Распределение пациентов, вошедших в исследование (n=3878), по характеру

оперативного вмешательства, условиям операции (ИК) представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Оперативные вмешательства у пациентов 1 и 2 групп

Вид операции	Количество операций, % (n)		Уровень значимости (p)
	1 группа (n=2780)	2 группа (n=1098)	
реваскуляризация миокарда	36,2 (1006)	36,7 (403)	p> 0,05
внутрисердечные вмешательства (клапанные пороки, миксомы, дефекты перегородок сердца)	31,5 (876)	28,9 (317)	p> 0,05
сочетанные операции на клапанах сердца и коронарных артериях	6,6 (183)	5,9 (65)	p> 0,05
операции на аорте:	20,6 (573)	22 (242)	p> 0,05
восходящая аорта	9,5 (264)	9,5 (105)	p> 0,05
дуга аорты	4,8 (134)	5,2 (57)	p> 0,05
брюшной отдел аорты	4,5 (125)	4,8 (53)	p>0,05
торакоабдоминальный отдел аорты	1,8 (50)	2,5 (27)	p>0,05
операции на других сосудах (сонные, подключичные, почечные артерии)	5,1 (142)	6,5 (71)	p>0,05
в условиях ИК	58,7 (1633)	66,7 (732)	p<0,05

Группы 1 и 2 были сопоставимы по количеству пациентов в подгруппах А, Б и В (табл. 4).

Таблица 4 - Сравнение количества пациентов в подгруппах

Подгруппа пациентов	Количество пациентов, вошедших в подгруппу, % (n)		Уровень значимости, (p)
	1 группа (n=2780)	2 группа (n=1098)	
А (n=2914) (без алергоанамнеза)	74,9 (2083)	75,7 (831)	0,6547
Б (n=761) (повышенный риск РГНТ)	20,04 (557)	18,6 (204)	0,3247
В (n=203) (высокий риск РГНТ)	5,04 (140)	5,7 (63)	0,4201

Сбор анамнеза для оценки факторов риска у пациентов 2 группы осуществлялся при помощи опросника, разработанного в рамках данной работы (табл. 5). За его основу взяли зарубежные и отечественные данные о факторах риска РГНТ. Пациенты с поливалентной лекарственной аллергией, риском перекрестных реакций на препараты, используемые в периоперационном периоде, больные, перенесшие РГНТ во время предыдущих оперативных вмешательств или анестезий, а также пациенты с реакциями гиперчувствительности, возникшими накануне операции (в период госпитализации), 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®). Пациенты с аллергией на препараты, используемые в периоперационном периоде, дополнительно были обследованы на другие лекарственные средства, планируемые к применению. Опираясь на результаты аллергологического обследования и заключение врача-

аллерголога строилась тактика ведения этих пациентов в пред- и интраоперационном периоде.

Таблица 5 - Форма опросника для анализа анамнеза пациентов

№	Фактор	Ответ
1.	Аллергия в анамнезе	да/нет
	Пищевая аллергия Если <u>да</u> , указать продукт: _____	да/нет
	Лекарственная аллергия	да/нет
	Местные анестетики	да/нет
	НПВП	да/нет
	Антибиотики	да/нет
	Рентгеноконтрастные препараты	да/нет
	Другое (указать): _____	да/нет
	Аллергия на ужаление перепончатокрылых	да/нет
	Аллергия во время анестезии	да/нет
	Аллергия на латекс	да/нет
	Анафилактический шок в анамнезе	да/нет
2.	Имеются ли у пациента следующие заболевания (подчеркнуть): бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический риноконъюнктивит, хронические ангиоотеки или крапивница Стадия заболевания: _____	да/нет
3.	Оперативные вмешательства в анамнезе	да/нет
4.	Анестезии в анамнезе	да/нет
5.	Гемотрансфузии в анамнезе	да/нет
6.	Постоянный прием β-адреноблокаторов/ингибиторов АПФ	да/нет
7.	КАГ не менее 3х дней назад	да/нет

Всего зарегистрировано 53 случая РГНТ (47 в 1 группе и 6 во 2 группе). 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 сотягощенным аллергологическим анамнезом (подгруппы 1В и 2В).

Для выявления факторов, влияющих на вероятность развития РГНТ, были проанализированы 740 пациентов, из которых 53 пациента перенесли РГНТ, 687 составили группу контроля (см. рис. 3). В данный раздел исследования вошли 516 (69,7%) мужчин и 224 (30,3%) женщин в возрасте $59,7 \pm 11,2$ года. На работающем сердце были проведены 31,2% операций ($n=231$), в условиях ИК- 68,8%.

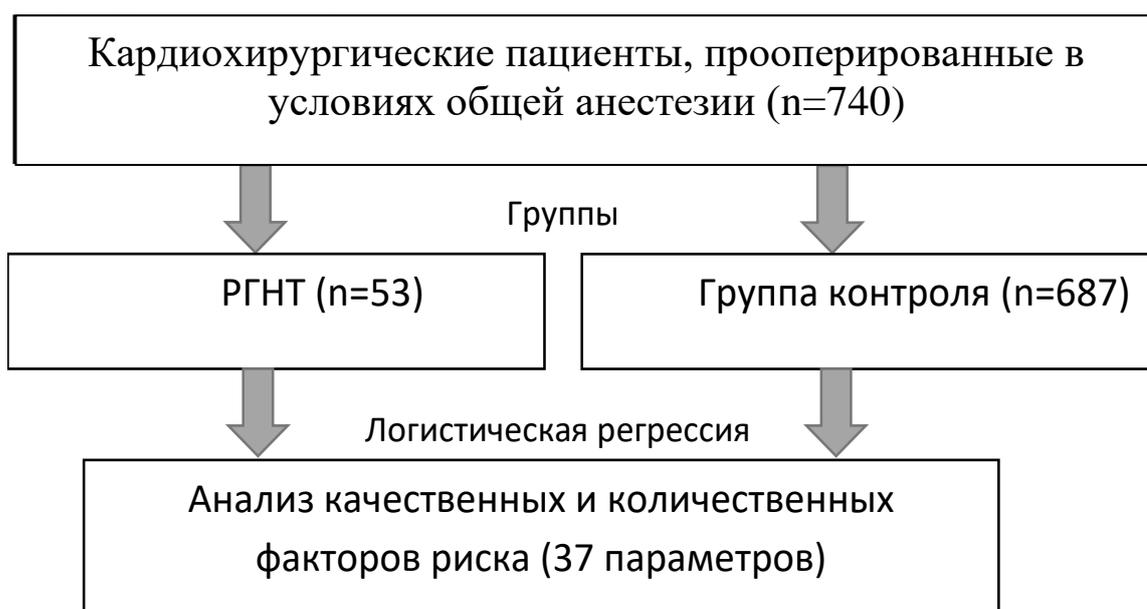


Рисунок 3 - Пациенты, анализируемые для оценки факторов риска

При выполнении работы использовались анамнестические данные пациентов, имеющиеся выписки, результаты обследования, консультации специалистов, данные осмотра анестезиолога, данные интраоперационного мониторинга и протоколы анестезии. Для ретроспективного анализа пациентов с помощью внутренней электронной информационной системы

были изучены выписки, результаты исследований, записи врачей стационара, электронные анестезиологические карты и протоколы анестезии.

2.1 Методы анестезии и используемый мониторинг

Операции выполнялись в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии. Во время индукции анестезии выполнялось внутривенное болюсное введение мидазолама 0,05–0,08 мг/кг, пропофола 1–1,5 мг/кг, фентанила 2,5–3,5 мкг/кг и пипекурония бромидом 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии достигалось ингаляционными анестетиками (севофлюраном или десфлураном в концентрации, необходимой для достижения 0,5–1,0 МАС), во время ИК анестезия поддерживалась непрерывной инфузией пропофола в дозе 3–4 мг/кг·ч. Фентанил вводился инфузионно в дозе 3–4 мкг/кг·ч, а также болюсно при необходимости в дозе 2–4 мкг/кг. Поддержание миоплегии осуществлялось дробным введением пипекурония бромидом. Искусственную вентиляцию легких осуществляли по полузакрытому контуру на дыхательном аппарате Draeger Primus (Германия) в условиях нормовентиляции ($PaCO_2$ 35–40 мм.рт.ст.) с FiO_2 40–80%, дыхательным объемом 6–8 мл/кг, ПДКВ 5–12 мбар. С целью антикоагуляции использовался гепарин в дозе 3 мг/кг при операциях в условиях ИК, при операциях без искусственного кровообращения - 1,5 мг/кг.

Мониторинг осуществлялся с помощью модульных систем монитора AS/5 фирмы GE (США). Стандартный мониторинг включал регистрацию ЭКГ с анализом аритмии и ишемических изменений в шести стандартных и одном грудном (V5) отведениях, частоты сердечных сокращений в минуту (ЧСС), пульсоксиметрию, инвазивное измерение артериального давления (АД) через катетер в лучевой артерии или бедренной артерии (Arteriofix 20–22G, производство B.Braun), центрального венозного давления (ЦВД), контроль температуры при помощи датчиков, установленных в мочевом пузыре (катетер Фолея с термодатчиком GE, Финляндия) и ротоглотке. Этот протокол анестезии, по принятой в РНЦХ методике, применялся всем пациентам, кроме подгруппы В нашего исследования.

2.2 Выявление факторов риска

Определены факторы, которые рассматривали как потенциальные предикторы. Всего оценили 37 параметров. 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), инсулинотерапия (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 оперативного вмешательства и применение ИК. Изучение аллергологического анамнеза включало анализ лекарственной аллергии, в частности на антибиотики (АБ), местные анестетики, НПВП, рентгеноконтрастные препараты и латекс; пищевой и бытовой аллергии; атопических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, хроническая крапивница и ангиоотеки); анафилактических реакций III-IV степени тяжести в анамнезе. На основании однофакторного логистического регрессионного анализа оценили, какие из перечисленных независимых факторов и в какой степени влияют на вероятность развития РГНТ.

Проанализировали роль повышенного уровня общего IgE как предиктора анафилактических реакций. Для этого у 570 пациентов проведен анализ исходной концентрации общего IgE и оценена связь его уровня с риском возникновения РГНТ. С подозрением на РГНТ обследованы 12 пациентов.

Контрольную группу составили 559 больных. Концентрация в крови общего IgE определена иммунохемилюминисцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Beckman Coulter Access II, референсные значения менее 100 МЕ/мл.

2.3 Протокол профилактики РГНТ

Протоколы профилактики РГНТ основывались на анализе данных литературы и результатах работ, проведенных в нашем Центре [15, 21, 81, 86]. У пациентов подгрупп 1А и 2А премедикация включала тримеперидин 20 мг и хлоропирамина гидрохлорид 20 мг. Пациентам подгрупп 1Б, 1В, 2Б 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) 1 мл в/м за 2 суток до операции. У пациентов подгрупп 1В и 2В во время хирургического вмешательства исключали использование пропофола и коллоидных растворов. Протоколы профилактики у пациентов подгруппы 1В и 2В представлены в таблице 6.

Таблица 6 - 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

В 1В подгруппе вводная анестезия проводилась с использованием кетамина 1-2 мг/кг, во 2В подгруппе индукция проводилась на основе севофлурана 6-7 об%. Анестезия во время ИК в 1В подгруппе поддерживалась кетаминем 1-2 мг/кг·ч, мидазоламом 0,1-0,4 мг/кг, а во 2В подгруппе - севофлураном 2-3 об%. Севофлуран подавался в оксигенатор аппарата ИК через испаритель (Vapor 3000, Draeger), встроенный в газовую магистраль [3]. В качестве миорелаксанта во время анестезии использовались болюсные введения пипекурония бромидом 0,06–0,08 мг/кг.

2.4 Критерии клинической диагностики

Диагноз РГНТ ставился на основании клинической картины, согласно шкале определения тяжести РГНТ (см. табл. 1), оценивающей их клинические проявления и локализацию [13, 86]. 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.

Для диагностики РГНТ при оценке состояния сердечно-сосудистой системы анестезиологами учитывалась внезапно возникшая выраженная сосудистая недостаточность, требующая использования вазопрессорной поддержки, не связанная с гиповолемией, исходной тяжестью состояния пациента и очевидным периодом операции. Исключались изменения сосудистого тонуса в периоды активного согревания, кратковременного снижения АД на фоне кардиopleгии, этапа снятия зажима с ишемизированных конечностей и др.

Для оценки нарушений функции дыхательной системы использовались изменения параметров ИВЛ, соответствующие признакам бронхиальной обструкции, такие как необъяснимое значимое повышение давления в дыхательных путях и/или снижение комплайенса по сравнению с исходным при отсутствии других объективных причин (обтурация или смещение интубационной трубки, давление извне на грудную клетку и др.).

2.5 Лабораторная диагностика РГНТ

Кроме клинической диагностики РГНТ у пациентов 2 группы было проведено лабораторное исследование концентрации триптазы и гистамина в сыворотке крови для верификации диагноза в сложных клинических случаях. 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 [19]. Концентрация гистамина также определялась иммуноферментным методом (тест-система Histamine ELISA, IBL International, Германия) с референсными значениями до 9 нмоль/л.

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. Анализировалась концентрация триптазы и гистамина в нескольких временных точках (см. табл. 7). 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 также до индукции анестезии, через 15

мин после введения протамина (первая проба), а также через 30-40 мин и через 2 ч после первой пробы.

Таблица 7 - 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	+	+

В связи с малым временем распада гистамина, для оценки повышения его концентрации выбирались максимальные значения уровня в первой (сразу после начала реакции) и второй (через 30-40 мин после начала реакции) пробах крови. Результаты лабораторного исследования были оценены ретроспективно.

2.6 Лечение

При обнаружении первых признаков РГНТ немедленно прекращалось воздействие препарата, который предположительно явился причиной развития реакции гиперчувствительности, усиливалась инфузионная терапия. Учитывая особенности интраоперационного периода (наличие венозного доступа и постоянного мониторинга витальных функций), 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 20мг, фамотидин 20 мг) и ГКС

(метилпреднизолон 500-1000 мг (10 мг/кг) или дексаметазон 8-12 мг). Оценены влияния адреналина и метилпреднизолона в высоких дозах на потребность в применении вазопрессорной или кардиотонической поддержки, уровень глюкозы в крови, частоту гнойно-септических и легочных осложнений, длительность госпитализации после операции и смертность.

2.7 Анализ неблагоприятных последствий

Проанализированы длительность госпитализации после операции, частота возникновения гнойно-септических, легочных осложнений и смертность в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов перенесших интраоперационные реакции гиперчувствительности и у больных без этого осложнения. Для оценки безопасности разработанного протокола профилактики эти же показатели сравнили у пациентов подгрупп А, Б и В во 2 группе исследования.

2.8 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 перцентиль) 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. Исследуемая бинарная переменная (РГНТ) имеет 2 значения: «да» (развитие РГНТ во

время операции) и «нет» (отсутствие данного осложнения). 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).

ГЛАВА III. Результаты исследования

3.1 Эпидемиология и клиническая структура РГНТ

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

Изучена клиническая структура РГНТ (n=53). После возникновения реакции гиперчувствительности имелись достоверные различия по величине систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) относительно исходных значений этих пациентов во время анестезии (p<0,01), данные представлены в табл. 8.

Таблица 8 - Гемодинамические показатели и респираторный индекс до и во время развития РГНТ (n=53)

Показатель	Исход	После РГНТ	Уровень значимости (p)
САД, мм. рт. ст	115 (110-120)	90 (65-115)	0,0001
ДАД, мм. рт. ст	65 (60-70)	55 (45-60)	<0,00001
ЧСС, уд. в мин	64 (57-70)	72 (62-80)	0,0039
PaO ₂ /FiO ₂ , мм.рт.ст/%	380 (291-450)	368 (303-427)	0,2395

В дальнейшем, представленные показатели были оценены при различных клинических проявлениях реакций, данные представлены в таблице 9. ЧСС не изменялось при РГНТ ни в одной группе пациентов (p>0,05). У пациентов с РГНТ I степени тяжести не выявлено изменений величины АД (p>0,05).

Таблица 9 - Изменения гемодинамических показателей во время РГНТ у пациентов в зависимости от степени тяжести реакции

Степень тяжести реакции	Исход	После РГНТ	Уровень значимости (p)
САД, мм. рт. ст			
I (n=12)	115 (110-124)	119 (110-120)	0,7518
II (n=22)	120 (110-127)	90 (80-110)	0,0094
III (n=15)	110 (100-120)	80 (65-90)	0,0015
IV (n=4)	107,5 (100-122,5)	70 (60-77,5)	0,1336
ДАД, мм. рт. ст			
I (n=12)	65 (60-70)	62,5 (60-70)	0,7518
II (n=22)	70 (60-75)	55 (45-60)	0,0094
III (n=15)	62 (60-70)	45 (40-55)	0,0015
IV (n=4)	60 (60-70)	42,5 (35-45)	0,1336
ЧСС, уд. в мин			
I (n=12)	63,5 (55-70)	74 (62-82)	0,1138
II (n=22)	61 (55-68)	76 (63-82,5)	0,5465
III (n=15)	70 (60-75)	75 (65-80)	0,5465
IV (n=4)	63 (60,5-68)	61 (47,5-77)	0,6171

При реакциях II и III степени снижалось САД и ДАД относительно исходных значений ($p < 0,05$). Достоверных различий изученных показателей у пациентов с РГНТ IV степени тяжести не выявлено ($p > 0,05$), что вероятнее всего связано с небольшим количеством наблюдений. Различия между группами пациентов в зависимости от степени тяжести клинических проявлений РГНТ по величине САД и ДАД представлены на рисунках 4,5.

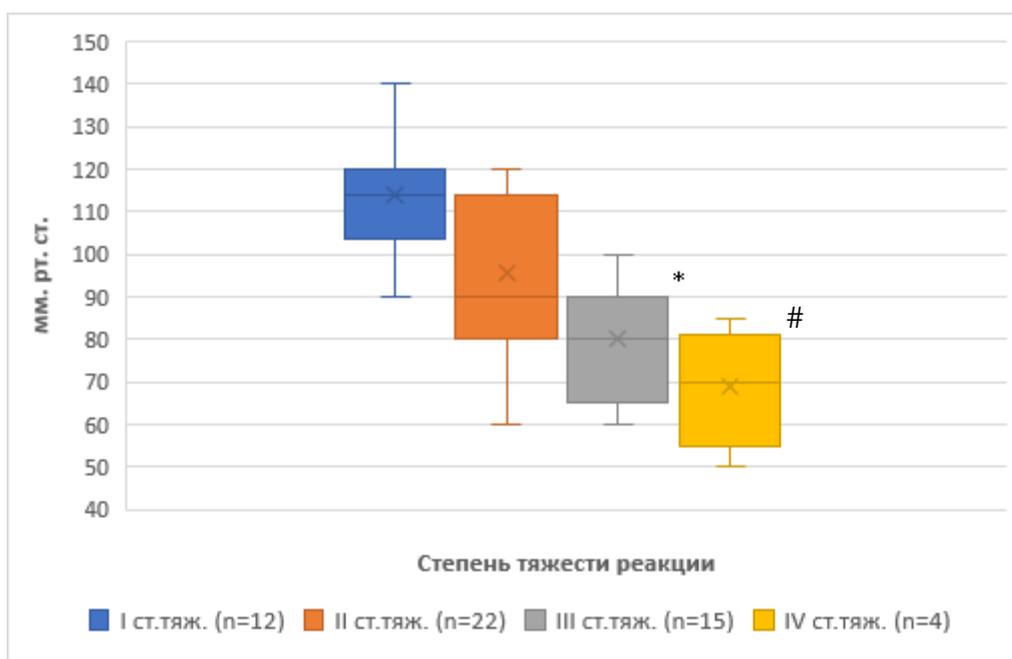


Рисунок 4 - Систолическое артериальное давление при РГНТ в зависимости от степени тяжести клинических проявлений

Примечание: * $p < 0,01$ между РГНТ I и III степени тяжести
$p < 0,01$ между РГНТ I и IV степени тяжести

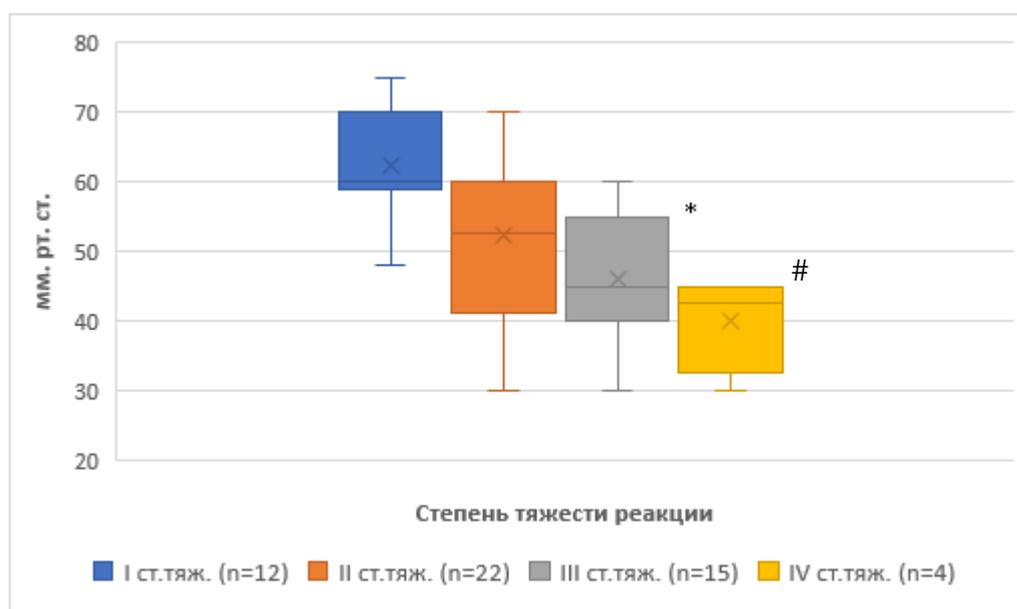


Рисунок 5 - Диастолическое артериальное давление при РГНТ в зависимости от степени тяжести клинических проявлений

Примечание: * $p < 0,01$ между РГНТ I и III степени тяжести
$p < 0,01$ между РГНТ I и IV степени тяжести

По ЧСС группы между собой не различались ($p=0,1293$), рисунок 6.

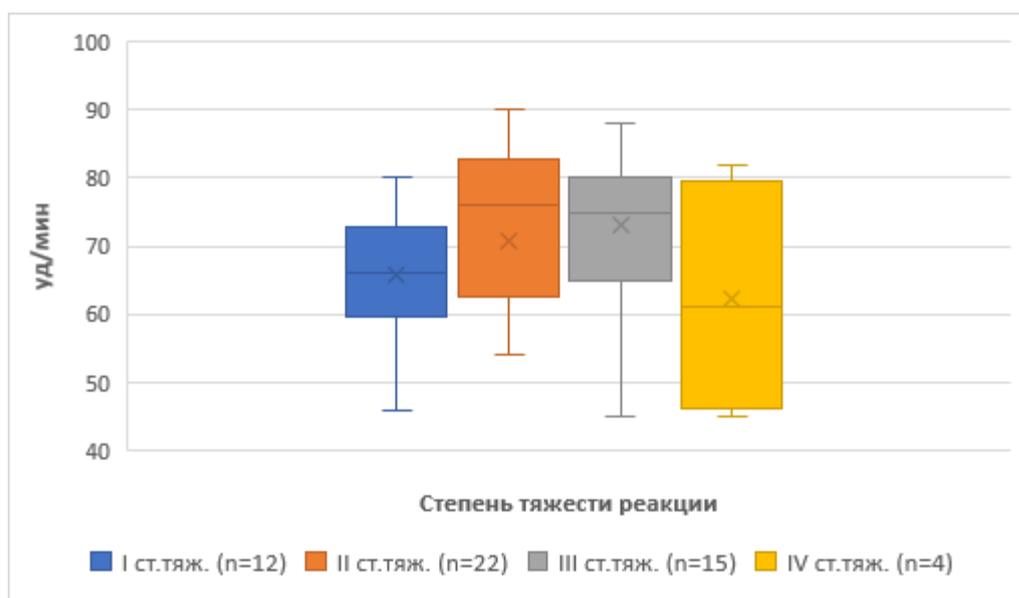


Рисунок 6 – Частота сердечных сокращений при РГНТ в зависимости от степени тяжести клинических проявлений

При оценке клинических проявлений всех случаев наблюдения выявлено, что реакции I, II и III степени тяжести наблюдаются чаще, чем реакции IV степени ($n=4$; $p<0,05$). Частота встречаемости РГНТ III степени тяжести ($n=15$) и реакций I и II степени достоверно не отличается ($p>0,05$), данные представлены на рисунке 7.

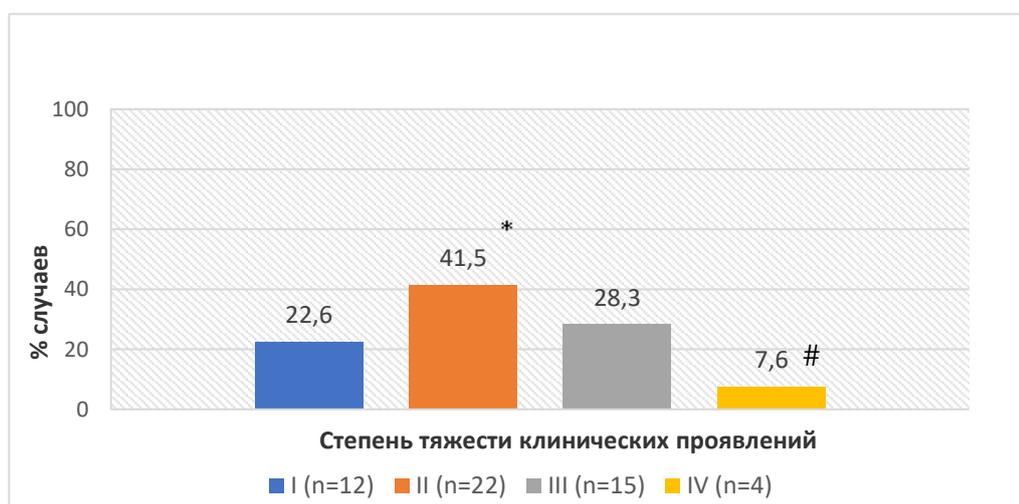


Рисунок 7 – Клинические проявления РГНТ

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

реже, чем РГНТ I, II и III степени тяжести, $p<0,05$

РГНТ сопровождающиеся помимо кожных проявлений незначительными гемодинамическими и респираторными нарушениями (II степени тяжести),

выявляются чаще, чем реакции I степени тяжести (n=22 vs. n=12; p=0,0375). 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.

Изучена частота развития реакций гиперчувствительности в зависимости от этапа оперативного вмешательства. В нашем исследовании 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 8.

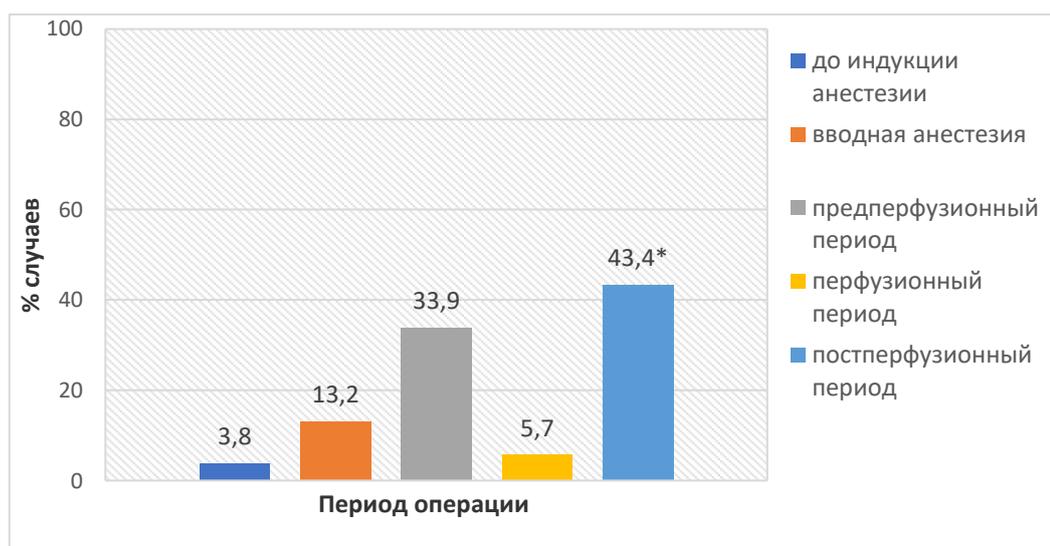


Рисунок 8 – Частота встречаемости РГНТ на различных этапах операции

Примечание: * Чаще чем до индукции, во время вводной анестезии и в перфузионном периоде, p<0,05

3.2 Лекарственные препараты, вызывающие РГНТ во время анестезии

Определить лекарственный препарат, способствующий развитию реакции гиперчувствительности в интраоперационном периоде, в связи с множеством используемых анестезиологами препаратов, зачастую является сложной задачей. Анализ всех случаев интраоперационных РГНТ (n=53), позволил выделить наиболее вероятные лекарственные средства,

являющиеся причиной развития этого осложнения (см. рис. 9). 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.

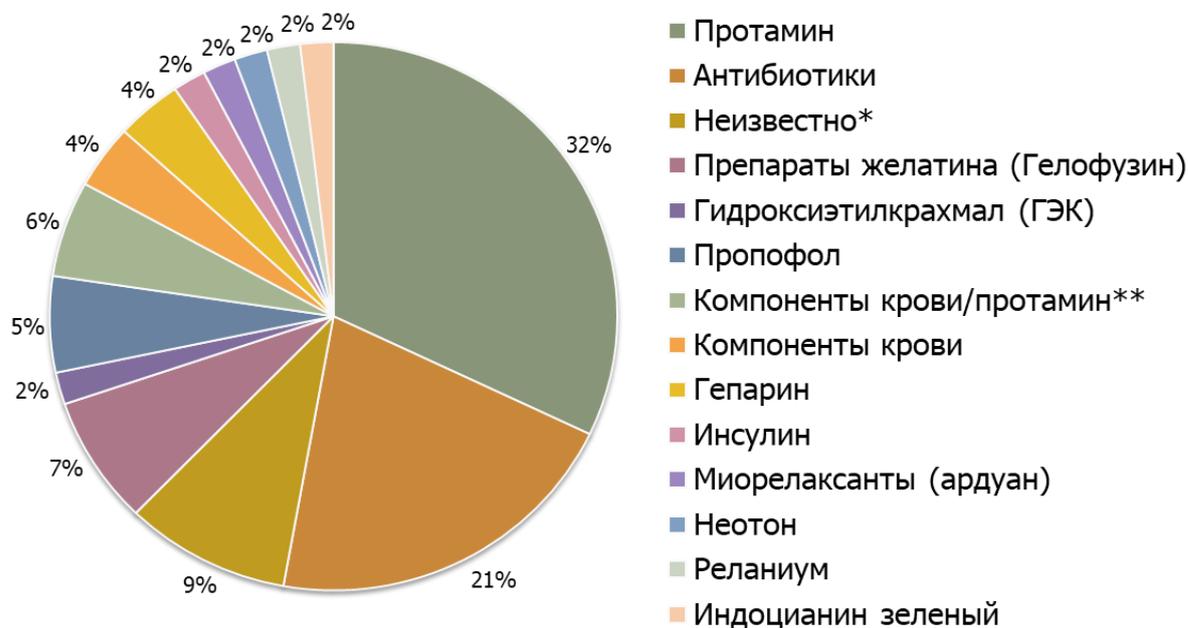


Рисунок 9 - Причины РГНТ во время кардиохирургических операций

Примечание:

*В 9% случаев установить причину РГНТ было затруднительно, в связи с одновременным введением нескольких препаратов

**Компоненты крови и протамин вводились одновременно.

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, ГЭК, миорелаксанты, инсулин и некоторые другие лекарственные средства ($p < 0,05$).

Жизнеугрожающие реакции гиперчувствительности III-IV степени тяжести (анафилаксии) зарегистрированы у 0,49% пациентов ($n=19$). Данные реакции наблюдались к различным лекарственным средствам, за исключением компонентов донорской крови, инсулина, миорелаксантов и диазепама (см.

табл. 10). Препарат, наиболее часто вызывающий анафилаксию не выявлен, так как не обнаружено различий в частоте возникновения РГНТ III-IV степени тяжести к различным лекарственным средствам ($p > 0,05$).

Таблица 10 - Причины тяжелых РГНТ (анафилаксий)

ЛС, 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.

3.3 Последствия РГНТ в ближайшем послеоперационном периоде

Анализ неблагоприятных последствий показал, что больные, перенесшие РГНТ дольше пребывают в стационаре после операции ($p < 0,05$). Смертность

у этих пациентов в 3 раза выше, чем у тех, кто не был подвержен такому осложнению как РГНТ. Данные по послеоперационному периоду пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Сравнительный анализ ближайшего послеоперационного периода у пациентов, в зависимости от перенесенной РГНТ

Показатель	Без РГНТ (n=3825)	С РГНТ (n=53)	Уровень значимости (p)
Койко-день после операции	8 (7-10)	9 (8-12)	0,0043
Гнойно-септические осложнения, % (n)	5,4 (209)	5,6 (3)	0,8065
Легочные осложнения, % (n)	7,4 (283)	9,4 (5)	0,7642
Смертность, % (n)	1,1 (42)	3,8 (2)	0,2655

3.4 Оценка частоты и клинических проявлений РГНТ по группам исследования

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).

Проанализированы различия клинических проявлений РГНТ у двух исследуемых групп пациентов. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Клиническая структура РГНТ

Степень тяжести клинических проявлений РГНТ	1 группа, % (n) (n=2780)	2 группа, % (n) (n=1098)	Уровень значимости (p)
I (n=12)	17 (8)	66,6 (4)	0,0127
II (n=22)	42,6 (20)	33,3 (2)	0,5115
III (n=15)	31,9 (15)	-	0,1202
IV (n=4)	8,5 (4)	-	0,6091
Всего РГНТ, n	47	6	0,009

В 1 группе РГНТ II и III степени тяжести встречаются чаще, чем реакции IV степени ($p < 0,05$), реакции II степени наблюдаются к тому же чаще, чем I степени ($p < 0,05$). Частота встречаемости РГНТ II и III степени тяжести, а также I и IV степени достоверно не отличается ($p > 0,05$). Во 2 группе РГНТ I степени тяжести наблюдались чаще, чем в 1 группе ($p < 0,05$), реакций III и IV степени не зафиксированы. Оценивая клинические проявления реакций гиперчувствительности, следует отметить, что 0,1% пациентов ($n=4$), которые относились к 1 группе исследования и имели отягощенный аллергологический анамнез (подгруппы 1Б и 1В), перенесли РГНТ IV степени тяжести (анафилактический шок). На фоне выраженных гемодинамических нарушений, требующих кардиотонической и вазопрессорной поддержки, а также снижения ОФЛ вследствие респираторных нарушений и возникшей дыхательной недостаточности, у трех из них впоследствии диагностирован синдром полиорганной недостаточности, потребовавший проведения сеансов плазмафереза и ультрагемодиализации. Несмотря на все предпринятые лечебные мероприятия, двое пациентов из четырех, перенесших анафилактический шок, скончались.

3.5 Анализ частоты РГНТ у пациентов 1 группы в зависимости от аллергологического анамнеза

Проанализирована частота РГНТ в 1 группе исследования (ретроспективный анализ) у подгрупп пациентов в зависимости от имеющихся в анамнезе данных о реакциях гиперчувствительности и проведено сравнение этого показателя в подгруппах. У пациентов подгруппы 1А (аллергологический анамнез не отягощен) 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 1В, среди пациентов с сенсibilизацией к нескольким аллергенам, сочетанием любого вида аллергии с одним или несколькими из аллергических заболеваний, либо

перенесшие анафилактический шок в анамнезе), РГНТ зарегистрированы в 5,71% (n=8) случаев, схематически эти данные представлены на рисунке 10.

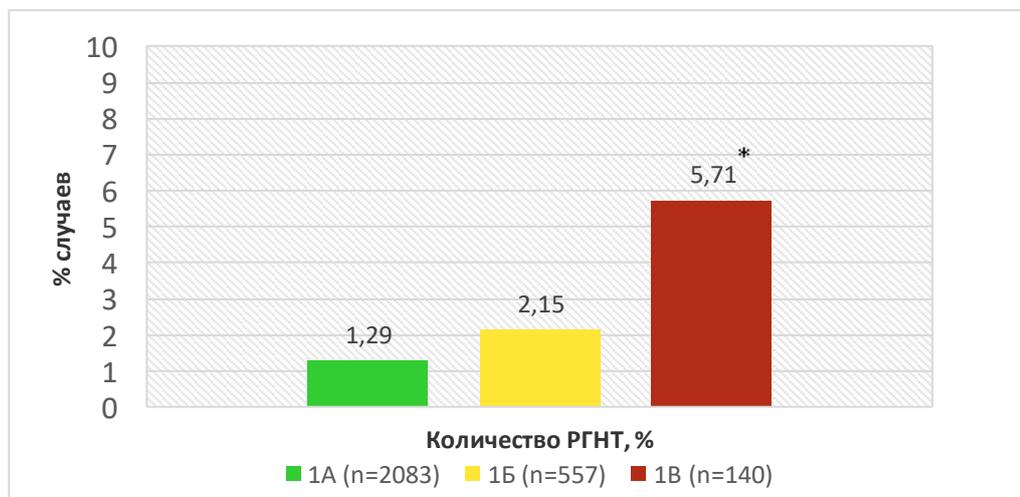


Рисунок 10 - Частота РГНТ у пациентов 1 группы в зависимости от аллергологического анамнеза

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с остальными подгруппами.

При сравнении частоты РГНТ у пациентов 1 группы, в подгруппах 1А и 1Б различия не обнаружено ($p > 0,05$). У пациентов подгруппы 1В частота возникновения реакций гиперчувствительности во время операции составила 5,71%, что 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.

3.6 Выявление факторов риска РГНТ с помощью метода логистической регрессии

Влияния пола, возраста, а также антропометрических данных на развитие РГНТ не выявлено (см. табл. 13). Выявлены факторы, повышающие вероятность развития РГНТ, данные о которых представлены в таблице 14. К ним относятся перенесенные ранее реакции гиперчувствительности к пищевым продуктам, лекарственным веществам, гемотрансфузии в анамнезе и уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л ($p < 0,05$).

Таблица 13 - Анализ влияния пола, возраста и антропометрических данных на вероятность развития РГНТ

Независимый фактор	Абс/ М±σ	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости, р
мужской пол (кол-во человек)	516	0,93	0,49 – 1,74	0,82
возраст (год)	59,7 ± 11,2	0,99	0,96 – 1,01	0,32
вес (кг)	82,6 ± 14,9	0,99	0,97 – 1,01	0,22
Рост (м)	1,71 ± 0,09	0,53	0,03 – 11,15	0,68
ИМТ (кг/м ²)	28,2 ± 4,5	0,96	0,90 – 1,03	0,27

Таблица 14 - Предикторы развития РГНТ

Независимый фактор	Число наблюдений, % (n)	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости, р
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 анамнезе	2,4% (18)	3,74	1,18-11,79	0,025
глюкоза после индукции ≥ 6,2 ммоль/л	30,4% (225)	3,03	1,71-5,37	0,0001

Среди пациентов с пищевой аллергией в анамнезе (n=35), непереносимость сразу нескольких пищевых продуктов отмечена в 34% случаев (n=12). Преобладали реакции гиперчувствительности на красные ягоды (n=12) и цитрусовые (n=11) (p<0,05), зафиксированы аллергия на мед (n=7), рыбу

(n=4). Больных с аллергией на латекс, хроническими ангиоотеками или крапивницей зарегистрировано не было.

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 некоторыми другими факторами, данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Факторы, не влияющие на вероятность возникновения РГНТ

Независимый фактор	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости, p
анафилаксии в анамнезе (реакции III-IV степени тяжести)	1,25	0,28 – 5,49	0,77
бытовая аллергия	1,13	0,26 – 4,94	0,87
бронхиальная астма	1,13	0,14 – 8,93	0,91
аллергический риноконъюнктивит	1,47	0,33 – 6,57	0,61
аллергия на рентгеноконтрастные препараты	2,96	0,82 – 10,76	0,09
прием β -адреноблокаторов	0,74	0,42 – 1,3	0,29
прием ингибиторов АПФ	0,52	0,25 – 1,09	0,08
КАГ \leq 3 дней назад	1,29	0,53 – 3,15	0,57

Также не обнаружено связи между развитием интраоперационных реакций гиперчувствительности и типом выполненного оперативного вмешательства, использованием ИК или сезонностью ($p > 0,05$).

Не выявлено влияния на возникновение РГНТ повторных оперативных вмешательств, общих анестезий в анамнезе, курения и рассмотренных сопутствующих заболеваний, данные представлены в таблице 16. Среди пациентов с СД, принимающих инсулины НПХ, РГНТ не зарегистрированы.

Таблица 16 - Отсутствие связи некоторых факторов с вероятностью развития РГНТ

Независимый фактор	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости, p
повторная операция	1,22	0,42 – 3,56	0,71
анестезии в анамнезе	0,90	0,68 – 1,20	0,49
СД	0,69	0,30 – 1,56	0,37
ХОБЛ	1,49	0,76 – 2,94	0,24
курение	1,11	0,59 – 2,09	0,74
хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания	1,73	0,78 – 3,84	0,18
онкология/химиотерапия в анамнезе	1,7	0,58 – 5,03	0,34

На основании проведенного анализа выявлено достоверное влияние уровня глюкозы после индукции анестезии на вероятность развития реакции гиперчувствительности во время операции. Для обеспечения практической ценности этот предиктор, являющийся интервальной переменной категоризирован. У 358 пациентов был определен уровень глюкозы в крови до операции и после вводной анестезии. В качестве независимой переменной было исследовано изменение концентрации глюкозы после начала анестезии по сравнению с дооперационным уровнем. С помощью ROC - анализа определили оптимальное пороговое значение для этой переменной, с расчетом AUC (площадь под кривой), 95% ДИ и уровня значимости (p), чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Результаты ROC-анализа представлены в таблице 17. Используя полученное решающее правило, всех пациентов разделили на группу пациентов, у которых зарегистрировано изменение концентрацией глюкозы на $\geq 1,0$ ммоль/л (значение переменной-предиктора – «да») и группу со значением переменной – «нет» (изменение исследуемого метаболита $<1,0$ ммоль/л). Увеличение глюкозы на 1 и более ммоль/л было зарегистрировано у 19% (68 пациентов из 358).

Таблица 17 - Результаты ROC-анализа для изменения глюкозы

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

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 ($p < 0,05$). В связи с полученным результатом оценили интраоперационное применение инсулина как возможный фактор риска РГНТ. Анализ применения инсулина во время операции показал, что инсулинотерапия повышает вероятность развития РГНТ (ОШ: 2,78 (1,53-5,06); $p = 0,00082$). Теоретическая вероятность развития РГНТ при применении инсулина во время операции 73,5 (60,5 - 83,5) %.

Для анализа двух этих факторов (концентрация глюкозы в крови и инсулинотерапия) пациентов разбили на группы в зависимости от исходного уровня глюкозы и применения инсулина во время операции.

В качестве независимого фактора оценили инсулинотерапию у пациентов с высоким уровнем глюкозы после индукции анестезии (высоким уровнем считали $\geq 6,2$ ммоль/л, который был выявлен как фактор риска РГНТ). Сравнили пациентов с высоким уровнем глюкозы, у которых применяли инсулин во время операции ($n=147$), с пациентами, у которых инсулин не применяли ($n=78$). Применение инсулина у пациентов с гипергликемией во время анестезии не влияет на вероятность развития РГНТ (ОШ: 2,03 (0,78 - 5,29); $p=0,1452$).

Оценили применение инсулина у пациентов с нормальным уровнем глюкозы после индукции анестезии, сравнивая группу больных, которым применяли инсулин ($n=187$) с пациентами, которым инсулин во время операции не использовали ($n=328$). Применение инсулина у пациентов с

нормальным уровнем глюкозы после индукции анестезии повышает вероятность возникновения РГНТ (ОШ: 2,43 (1,04–5,67); $p=0,040$).

Проанализировали значение высокого уровня глюкозы на фоне применения инсулина, сравнивая пациентов с высоким уровнем глюкозы после индукции анестезии, которым применяли инсулин во время операции ($n=147$) и пациентов с нормальным уровнем глюкозы после индукции анестезии, которым применяли инсулин ($n=187$). Уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л повышает вероятность возникновения РГНТ у пациентов, которым применяли инсулин во время операции (ОШ: 2,5 (1,22 – 5,16); $p=0,013$). Таким образом, можно сделать вывод, что применение инсулина интраоперационно менее значимый фактор, чем уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л после индукции анестезии.

3.7 Анализ эффективности и безопасности применения протокола профилактики у пациентов 2 группы

РГНТ возникали чаще у пациентов 1 группы, чем у 2 группы в подгруппах А и В ($p<0,05$), данные о частоте РГНТ представлены в таблице 18.

Таблица 18 - 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 алергоанамнеза)	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

У пациентов подгруппы 2В (пациенты высокого риска РГНТ, проспективный анализ), 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.

Для оценки безопасности использования протокола профилактики РГНТ проанализирована частота возникновения гнойно-септических, легочных осложнений и летальность в ближайшем послеоперационном периоде, а также длительность госпитализации после операции у пациентов 2 группы, основные показатели ближайшего послеоперационного периода представлены в таблице 19.

Таблица 19 - 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)

Достоверных различий этих показателей у пациентов, которым использовались различные схемы профилактики РГНТ (подгруппы А, Б и В) не найдено ($p > 0,05$).

3.8 Результаты аллергологического обследования перед операцией

Среди пациентов 2 группы 1,64% (n=18) пациентов проконсультированы врачом-аллергологом и прошли аллергологическое тестирование *in-vivo*. Характеристика аллергологического анамнеза этих пациентов, представлена в таблице 20. Лекарственная аллергия в анамнезе наблюдалась у 94,4% (n=17), анафилаксии в анамнезе у 38,9% (n=7), РГНТ во время предыдущих операций у 1 пациента, предположительно на протамин.

Таблица 20 - Аллергологический анамнез у пациентов, обследованных врачом-аллергологом

Аллергии в анамнезе		Частота, % (n)
Лекарственное средство		94,4 (17)
	Антибиотики	61,1 (11)
	Рентгеноконтрастные препараты	27,8 (5)
	Местные анестетики	27,8 (5)
	НПВП	22,2 (4)
	Гепарин	11,1 (2)
	Поливалентная аллергия (≥ 5 ЛС)	11,1 (2)
	Протамин	5,6 (1)
	Другие ЛС (сульфаниламиды, метронидазол, витамины группы В, трихопол, эуфиллин, аскорбиновая кислота, бриллиантовый зеленый и др.)	5,6 (1)
	Латекс	-
Пищевые продукты		33,3 (6)
	Рыба	22,2 (4)
	Арахис, мед, цитрусовые, красные ягоды	по 5,6 (1)
Атопические заболевания		22,2 (4)
Бытовая аллергия		11,1 (2)

Результаты проведенного аллергологического провокационного тестирования с лекарственными препаратами для исключения гиперчувствительности к гепарину, протамину, антибиотикам, планируемым к использованию в периоперационном периоде, и раствору сукцинированного желатина (Гелофузин®) приведены в таблице 21. У 22,2% пациентов (n=4), направленных на консультацию к врачу-аллергологу, была выявлена аллергическая гиперчувствительность к протамину. Один из этих

пациентов ранее перенес РГНТ (предположительно на протамина) во время операции.

Таблица 21 - Результаты аллергологического тестирования in-vivo

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

У одной пациентки в связи с поливалентной лекарственной аллергией потребовалось проведение комплексного обследования. Получены отрицательные результаты со следующими препаратами: азитромицин, кларитромицин, рифампицин, диазепам, аминокaproновая кислота, ранитидин, промедол, кетамин, пропофол, альбумин, изоптин, изокет, ритмонорм, нимбекс, гелофузин, протамина, фентанил, дипроспан, тавегил, трамадол, верошпирон, ибупрофен, диоксидин, хлористый кальций, гидроксиптилкрахмал. Гиперчувствительность выявлена к следующим препаратам (положительные тесты): фельден (пироксикам), ардуан, ампиокс, амикацин, гистадил, диклофенак, синкумар, варфарин, ванкомицин, амиодарон, квамател. Анестезия проведена с учетом рекомендаций врача-аллерголога.

3.9 Клинические случаи гиперчувствительности к протамину

Клинический случай №1

Пациентка П., 61 г. Диагноз: Хроническая ревматическая болезнь сердца. Органический порок трикуспидального клапана с преобладанием стеноза. Комбинированный порок митрального клапана с преобладанием стеноза. Множественные дефекты межпредсердной перегородки (открытое овальное окно, перфорация электродом ЭКС). Легочная гипертензия 2-3 степени.

Синдром слабости синусового узла. Состояние после имплантации ЭКС в 2009 г, реимплантации в 2016 г. НК II Б стадии. ХСН IV ФК по NYHA.

В анамнезе поливалентная лекарственная аллергия (гиперчувствительность на антибиотики пенициллинового ряда - анафилактический шок, цефалоспорины - крапивница, лидокаин и новокаинамид – отек Квинке).

Клинический случай №2

Пациент Е., 59 л. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК. Критическое многососудистое поражение коронарного русла.

В анамнезе гиперчувствительность к нескольким пищевым продуктам, среди которых рыба, и к витаминам группы В.

Клинический случай №3

Пациентка Ф., 62 г. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (повторные инфаркты миокарда в 2003 и 2008 гг.). Критическое многососудистое поражение коронарного русла.

Аллергологический анамнез не отягощен до госпитализации. За день до предполагаемого оперативного вмешательства возникла РГНТ. После подкожного введения эноксапарина натрия (Клексан®) пациентка отметила головокружение, слабость, кожный зуд. Объективно на момент осмотра: сознание ясное, кожные покровы бледные, высыпания по типу крапивницы, дыхание не затруднено, артериальное давление 85/50.

В клинических случаях №1, №2 и №3 по жизненным показаниям было выполнено оперативное лечение основного заболевания и проведена кардиохирургическая операция с введением гепарина без последующей нейтрализации его протамином. Особенности периоперационного периода этих пациентов представлены в таблице 22.

Клинический случай №4

Пациентка И., 47 л. Диагноз: ВПС (открытый атрио-вентрикулярный канал). Состояние после радикальной коррекции порока - пластика митрального и трикуспидального клапанов, пластика межпредсердной перегородки заплатой из ксеноперикарда в 1994 г. Имплантация

двухкамерного ЭКС в 1994 г., реимплантация в 2008 г. Состояние после РЧА в 2008, 2014, 2018 гг. Митральная недостаточность 3 степени. Трикуспидальная недостаточность 2-3 степени. Легочная гипертензия 1 степени. НК II А стадии. ХСН III ФК по NYHA.

Таблица 22 - Периоперационный период пациентов, прооперированных без использования протамина

Пациент	Клинический случай		
	№1	№2	№3
Операция	Протезирование митрального и трикуспидального клапанов	Реваскуляризация миокарда	Реваскуляризация миокарда
ИК	да	нет	нет
Кровопотеря интраоперационная / послеоперационная (мл/кг)	21,3/40,7	4,9/1,4	6,2/4,1
Реинфузия отмытых эритроцитов интраоперационная / послеоперационная (мл)	300/2000	-	-
Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (мл)	-	-	-
Осложнения	Кровотечение. Рестернотомия в первые сутки, источник не найден	Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на 2-е сутки п/о.	нет
Койко-день после операции	8	12	9
Исход	Улучшение. Выписка	Улучшение. Выписка	Улучшение. Выписка

Во время операции радикальной коррекции порока в 1994 г. у данной пациентки возникла анафилактическая реакция, предположительно на протамина (со слов больной).

В связи с крайне высоким риском хирургического вмешательства (повторная операция, выявленная гиперчувствительность к протамину) и относительно стабильным состоянием пациентки, принято решение о подборе оптимальной терапии, продолжении динамического наблюдения. При ухудшении состояния возможно рассмотрение вопроса о повторном оперативном вмешательстве по жизненным показаниям.

3.10 Верификация диагноза с помощью лабораторных методов исследования

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. Результаты представлены в таблице 23. Статистически значимых различий значения уровня гистамина через 2 часа после реакции в различных группах между собой не обнаружено (p>0,05).

Таблица 23 - 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

Медиана базового уровня триптазы в группе с интраоперационными РГНТ (n=6) составила 4 (4,0-6,8) мкг/л, у пациентов с сомнительными реакциями (n=6) - 4,8 (3,9-5,3) мкг/л, в контрольной группе пациентов (n=10) - 4,0 (3,8-5,6) мкг/л, различия статистически не достоверны ($p>0,05$). Концентрация триптазы в разных временных точках представлена в таблице 24.

Таблица 24 - 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)

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.

3.11 Оценка связи исходного уровня общего IgE с возникновением РГНТ

Анализ уровня IgE показал, что минимальное значение общего IgE у исследуемых пациентов составило 0 МЕ/мл, максимальное 5638,2 МЕ/мл (единичные наблюдения). 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 ($p=0,29$).

В группе пациентов с интраоперационными РГНТ уровень общего IgE превышал референсные значения у 3 из 5 пациентов, однако и в контрольной

группе в 28,42% случаев (n=162) отмечены повышенные уровни общего IgE (p=0,14).

3.12 Лечение РГНТ

При возникновении РГНТ у 86,79% пациентов (n=46) применяли адреналин, в 13,21% (n=7) случаев он не назначался. У 83,02% пациентов (n=44), которые получали адреналин, в/в непрерывную инфузию начинали сразу при появлении признаков РГНТ, у 3,77% (n=2) – после усиления первых симптомов реакции. При легких и умеренных клинических проявлениях реакций (I и II степень) адреналин использовался на усмотрение анестезиолога. 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. Инфузия адреналина назначалась пациентам с РГНТ, у которых наблюдались более выраженные гемодинамические нарушения, показатели систолического и диастолического давления у них были ниже, чем у других пациентов (p<0,01). Его получали все пациенты с тяжелыми РГНТ (реакции III и IV степени тяжести). 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. После проведенной терапии систолическое и диастолическое АД в группе пациентов, получающих адреналин, достоверно повышалось, относительно исходных значений (p<0,01), тогда как в группе пациентов, которым адреналин не назначался эти показатели оставались неизменными (p>0,05). Показатели АД у пациентов, с различной терапией во время реакции и после нее (при переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии) терапии представлены в таблице 25. В отличие от пациентов с легкими и умеренными клиническими проявлениями реакций, больным с тяжелыми РГНТ чаще использовалась инфузия адреналина и в большей дозировке (p<0,05). Потребность в назначении вазопрессорной поддержки (инфузия норадrenalина) и добутамина у них также была выше (p<0,05).

Таблица 25 - Показатели гемодинамики при назначении адреналина во время РГНТ

Период	Применение адреналина		Уровень значимости, p
	«+» (n=46)	«-» (n=7)	
САД, мм. рт. ст.			
РГНТ	89,5 (80-110)	120 (105-130)	0,0015
Перевод в ОРИТ	116 (107-120)*	120 (116-120)	0,2713
ДАД, мм. рт. ст.			
РГНТ	50 (40-60)	70 (60-70)	0,0007
Перевод в ОРИТ	60 (53-65)*	65 (60-70)	0,1936
ЧСС, уд. в мин			
РГНТ	73 (62-80)	68 (60-72)	0,4497
Перевод в ОРИТ	78,5 (72-84)	72 (69-80)	0,1658

Примечание: *достоверно выше, чем во время РГНТ, $p < 0,01$

Разницы в частоте применения допамина между группами не отмечено ($p > 0,05$). Медиана дозировки норадреналина составила 100 (80-150) нг/кг·мин у пациентов с легкими и умеренными реакциями, против 200 (100-280) нг/кг·мин при тяжелых РГНТ, различия не достоверны ($p > 0,05$). Описание лечения, метаболических показателей и осложнений в группах пациентов, в зависимости от степени тяжести клинических проявлений РГНТ представлено в таблице 26. Оценивая неблагоприятные последствия, обнаружено, что у пациентов с тяжелыми РГНТ легочные осложнения наблюдались чаще ($p = 0,05$), чем у пациентов, перенесших реакции I и II ст. тяж. У обеих групп пациентов отмечено значимое повышение уровней глюкозы и лактата, однако при РГНТ III-IV степени их концентрация в крови была выше, чем при легких и умеренных реакциях ($p < 0,01$).

Влияние применения адреналина на различные показатели оценили на примере пациентов с РГНТ I ст. тяж. (n=12, 50% пациентов из них получали инфузию адреналина (n=6), другие-нет), данные представлены в таблице 27.

Таблица 26 - Лечение РГНТ в зависимости от выраженности клинических проявлений

Показатель	Клинические проявления РГНТ		Уровень значимости, р
	Легкие и умеренные (I-II ст.), n=34	Тяжелые (III и IV ст.), n=19	
Потребность в вазопрессорах и кардиотониках, % (n)			
Адреналин, % (n)	79,4 (27)	100,0 (19)	<0,0001
Адреналин доза, мкг/кг·мин	0,03 (0,025-0,05)	0,05 (0,04-0,08)	0,0257
Норадреналин, % (n)	14,7 (5)	78,9 (15)	<0,0001
Норадреналин доза, нг/кг·мин	100 (80-150)	200 (100-280)	0,2217
Допамин	17,6 (6)	-	0,0586
Добутамин	2,9 (1)	21,1 (4)	0,05
Уровень глюкозы, ммоль/л			
До РГНТ	6,3 (5,5-7,4)	6,4 (5,5-7,4)	0,8669
Перевод в ОРИТ	10 (7,5-12,4)*	11,9 (10,8-15,3)*	0,0131
Лактат, ммоль/л			
До РГНТ	0,8 (0,6-1,0)	1,0 (0,7-1,1)	0,1218
Перевод в ОРИТ	3,5 (1,5-5,4)*	9,5 (9-11,8)*	0,0001
Гнойно-септические осложнения, % (n)	2,9 (1)	10,5 (2)	0,3064
Легочные осложнения, % (n)	2,9 (1)	21,1 (4)	0,05
Койко-день после операции (дни)	10 (8-12)	8 (7-13)	0,3834
Смертность, % (n)	(0)	(2)	0,1241

Примечание: *достоверно выше, чем до РГНТ, p<0,01

Таблица 27 - Показатели пациентов с РГНТ I ст. тяж., в зависимости от назначения адреналина

Период	Адреналин		Уровень значимости, p
	«+» (n=6)	«-» (n=6)	
САД, мм.рт.ст.			
РГНТ	110 (110-118)	120 (120-130)	0,0655
Перевод в ОРИТ	115 (110-130)	114 (107-120)	0,4233
ДАД, мм.рт.ст.			
РГНТ	60 (55-60)	70 (66-70)	0,0131
Перевод в ОРИТ	67,5 (65-70)	60 (60-70)	0,2298
ЧСС, уд. в мин			
РГНТ	62,5 (60-75)	69 (67-72)	0,4712
Перевод в ОРИТ	60 (55-66)	63 (60-70)	0,3613
Уровень глюкозы, ммоль/л			
До РГНТ	5,45 (5,2-5,6)	5,9 (5,4-6,4)	0,3785
Перевод в ОРИТ	8,75 (6,8-10)*	7,4 (7,3-7,6)	0,0015
Лактат, ммоль/л			
До РГНТ	0,55 (0,4-0,9)	0,65 (0,5-0,9)	0,4233
Перевод в ОРИТ	2,35 (1,7-2,9)	1,4 (1,2-5,3)*	0,7487

Примечание: *достоверно выше, чем до РГНТ (p<0,05)

У пациентов, получающих адреналин, отмечено более низкое ДАД во время реакции и достоверное увеличение глюкозы относительно исходных значений и более высокая ее концентрация при переводе в ОРИТ (p<0,01). Гнойно-септические осложнения наблюдались лишь у 1 пациента, который не получал адреналин.

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), данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Частота применения ГКС у пациентов различной степени тяжести РГНТ

Тяжесть реакции	Метилпреднизолон (n=17), % (n)	Дексаметазон (n=36), % (n)	Уровень значимости, p
I степень (n=12)	11,76 (2)	27,78 (10)	0,1726
II степень (n=22)	41,18 (7)	41,67 (15)	0,7912
III степень (n=15)	35,29 (6)	25 (9)	0,6528
IV степень (n=4)	11,76 (2)	5,56 (2)	0,3843

Данные сравнения групп пациентов в зависимости от схемы лечения ГКС препаратами представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Сравнение групп пациентов в зависимости от использования ГКС

Показатель	Метилпреднизолон (n=17)	Дексаметазон (n=36)	Уровень значимости, p
Потребность в вазопрессорах и кардиотониках, % (n)			
Адреналин	100 (17)	80,56 (29)	0,0542
Норадреналин	35,29 (6)	38,89 (14)	0,9589
Допамин	11,76 (2)	11,11 (4)	0,6360
Добутамин	0	13,89 (5)	0,1314
Уровень глюкозы, ммоль/л			
До РГНТ	6,65 (5,65-7,7)	6,25 (5,4-7,4)	0,4815
Перевод в ОРИТ	12,2 (11-14,8)*	10,1 (7,65-12,65)*	0,0183
Гнойно-септические осложнения, % (n)	0	8,33 (3)	0,2204
Легочные осложнения, % (n)	5,88 (1)	8,33 (3)	0,6157
Койко-день после операции	8 (7-10)	10 (8-13,5)	0,0234
Смертность, % (n)	5,88 (1)	2,78 (1)	0,5798

Примечание: *достоверно выше, чем до РГНТ (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 ($p<0,05$).

Учитывая высокую выявляемость гипергликемии после развития РГНТ, мы сравнили уровень глюкозы у пациентов в зависимости от степени тяжести реакции, проанализировав исходный уровень (до операции) и концентрацию глюкозы после РГНТ. Данные представлены графически на рисунке 11.

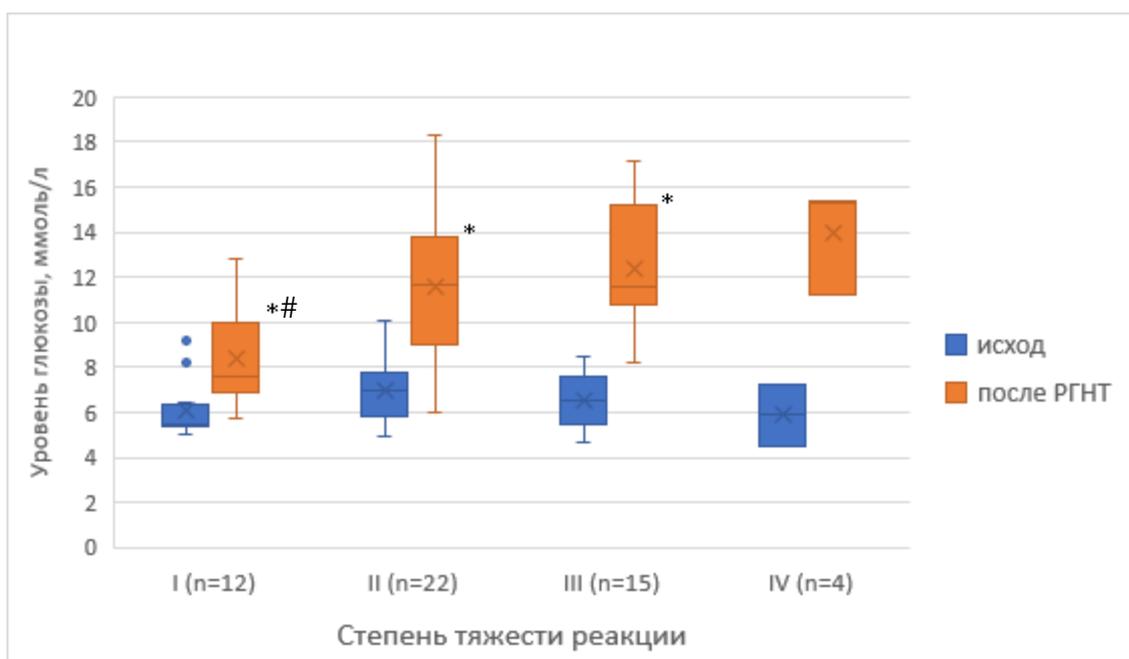


Рисунок 11- Динамика глюкозы при РГНТ

Примечание: * $p<0,01$ между исходным уровнем и после РГНТ

меньше после РГНТ, чем при реакциях II, III и IV ст. тяж., $p<0,01$

После всех реакций гиперчувствительности, кроме реакций IV степени тяжести отмечается значимое повышение уровня глюкозы относительно исходного ($p<0,05$). Отсутствие различия между уровнем глюкозы до и после РГНТ у пациентов с реакциями IV ст. тяж. может быть связано с небольшим

количеством наблюдений (n=4). У пациентов, перенесших реакции II, III и IV степени тяжести гипергликемия после РГНТ выражена в большей степени, чем у больных с реакциями I степени.

ГЛАВА IV. Обсуждение полученных результатов

Проблема РГНТ многогранна и является особенно сложной в интраоперационном периоде. Трудности начинаются уже с момента определения возможных факторов риска и продолжаются на этапе профилактики, диагностики и лечения. По данным литературы, частота РГНТ во время анестезии весьма вариабельна. Например, в общей хирургии она колеблется в пределах от 0,03 до 0,29% [46, 55, 56, 69]. Однако частота подобного осложнения может быть существенно занижена, поскольку авторы учитывают только тяжелые интраоперационные реакции, исключая из статистики РГНТ легкой и средней степени тяжести. Система сбора и анализа информации о РГНТ является недостаточно эффективной, что приводит к ощущению ложного благополучия и преуменьшению истинной частоты встречаемости этого осложнения [56]. Кроме этого, большинство зарубежных исследований включают в статистику только иммунологически опосредованные, подтвержденные с помощью аллергологических тестов реакции, тогда как в понятие «анафилаксия» в Международном консенсусе [118] описывается как «серьезная, генерализованная или системная, аллергическая или гиперчувствительная реакция, которая может быть опасной для жизни или фатальной». Это определение является обобщенным в том смысле, что оно не учитывает какие-либо конкретные иммунные механизмы, которые могут быть вовлечены, поскольку патогенез клинических проявлений, соответствующих этому понятию, может быть различным [105]. Более высокая частота РГНТ по сравнению с данными мировой литературы, которая наблюдалась в нашем исследовании (0,55-1,69%), может быть обусловлена как тем, что мы регистрировали любые РГНТ вне зависимости от патогенетического механизма (иммунные или не иммунные), так и тем, что во время анестезии у кардиохирургических пациентов неизбежная полипрагмазия повышает вероятность их развития. Кроме того, нами учитывались РГНТ любой степени тяжести. Аргументом

для реализации такого подхода было то, что при возникновении РГНТ невозможно спрогнозировать тяжесть развивающегося осложнения, а также то, что симптомы и лечение анафилаксии одинаковы вне зависимости от причины развития или патогенеза реакции [121]. В тоже время промедление с началом терапии может привести к тяжелым последствиям, особенно при использовании ИК.

Роль отягощенного аллергологического анамнеза в прогнозировании возможности развития РГНТ в периоперационном периоде остается недооцененной. Manfredi G. [81] в своей работе показывает, что отягощенный аллергологический анамнез сам по себе не является значительным фактором риска развития РГНТ. Наше исследование доказало, что наличие в анамнезе сенсibilизации к одному аллергену, указание на одно из аллергических заболеваний или поливалентная аллергия являются факторами риска интраоперационных РГНТ у кардиохирургических больных. По многочисленным литературным данным, основными факторами риска возникновения периоперационных РГНТ, является ранее перенесенная во время анестезии реакция гиперчувствительности и непереносимость лекарственных препаратов, используемых в периоперационном периоде [13, 37, 60, 86]. В нашем исследовании всего у 0,3% пациентов отмечались РГНТ во время предыдущих оперативных вмешательств. Эти больные были направлены на аллергологическое обследование и прооперированы без использования препаратов, к которым была выявлена гиперчувствительность. Пристальное внимание анестезиологов к анамнезу пациентов позволило избежать развития РГНТ во время операции. Нами была выявлена связь между любой гиперчувствительностью к лекарственным средствам и риском РГНТ во время анестезии, в частности большое влияние на вероятность возникновения РГНТ оказывает непереносимость местных анестетиков, антибиотиков и НПВП. В исследовании Wang et al., аналогичном нашему, авторы также обнаружили значимое влияние отягощенного аллергоанамнеза на риск развития

периоперационных РГНТ (ОШ = 6,836, 95% ДИ: 4,461-10,474, P <0,001), а также связь с интраоперационным использованием цисатракура, инфузией антибиотиков и применением свежезамороженной плазмы [133].

Многие авторы указывают, что пищевая аллергия на авокадо, киви, бананы, каштан увеличивает риск РГНТ [5, 37, 119]. В нашем исследовании не было пациентов с таким типом аллергии. Однако, мы показали, что любая пищевая аллергия в анамнезе увеличивает вероятность возникновения интраоперационных РГНТ.

В литературных источниках нет единого мнения о влиянии атопических заболеваний на повышение риска периоперационных РГНТ [52, 55, 56, 60, 81, 110]. По результатам однофакторного регрессионного логистического анализа в нашем исследовании их влияния на вероятность развития интраоперационных РГНТ не установлено. Это может быть связано с тем, что у пациентов перед плановыми оперативными вмешательствами бронхиальная астма была контролируемой, а другие атопические заболевания находились в стадии ремиссии.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, пациенты, имеющие в анамнезе аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальную астму, атопический дерматит, лекарственную аллергию, реакции на ужаление перепончатокрылых, пищевую аллергию и т.д.), перед оперативным вмешательством должны быть в плановом порядке консультированы аллергологом-иммунологом [13, 119]. В практическом здравоохранении это далеко не всегда представляется возможным. Диагностика ограничена временными сроками, а также тяжестью состояния пациента. Поэтому зачастую тактику ведения таких пациентов, включая анестезиологическое пособие и назначение премедикации, определяют врачи анестезиологи и хирурги, что требует тщательного анализа факторов риска развития РГНТ.

Известно, что после ранее перенесенных гемотрансфузий у реципиентов не только вырабатываются анти- иммуноглобулин А (IgA) антитела, но и

нередко возникает дефицит IgA, на фоне которого могут возникать аллергические заболевания, нарушение толерантности к пищевым аллергенам, посттрансфузионные реакции и аутоиммунная патология [8, 10]. Этот факт может объяснять влияние гемотрансфузий в анамнезе у пациентов на повышение вероятности развития РГНТ, обнаруженное в данной научной работе при однофакторном логистическом регрессионном анализе.

Повышение уровня общего IgE может указывать на развитие atopических заболеваний, а также может быть связано с другими причинами (наличие паразитарных, грибковых поражений, некоторых заболеваний крови), поэтому этот показатель обладает относительной информативностью [11]. В нашем исследовании связи РГНТ с повышенным уровнем IgE не обнаружено, что делает сомнительной возможность использования его предоперационного уровня в качестве предиктора развития интраоперационных РГНТ.

Наше исследование выявило, что одним из факторов риска РГНТ является повышение концентрации глюкозы между дооперационным уровнем и значением этого метаболита после вводной анестезии. Одной из рабочих гипотез была возможная связь между РГНТ и применением инсулина. Имеются данные о том, что фактором риска РГНТ на протамин может являться использование у пациентов с СД протаминсодержащих инсулинов (инсулинов НПХ) [35, 72, 115]. Описывается наличие у пациентов на инсулинотерапии НПХ антипротаминовых IgE. Именно эти антитела связывают с возникновением у этой группы больных РГНТ на протамин [137]. Однако, в связи с тем, что среди пациентов с СД, у которых наблюдались РГНТ в нашем исследовании (n=9), никто не получал НПХ инсулины, оценить их роль в развитии РГНТ на протамин не представляется возможным. Более того, наши результаты показали, что высокая концентрация глюкозы больше связана с вероятностью возникновения РГНТ, чем сам факт применения инсулина. Использование инсулина становится фактором риска только у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в

исходе. Для объяснения этого феномена возможно потребуется проведение отдельного фундаментального исследования с использованием больших групп наблюдения. На данном этапе этот предиктор может быть использован в рутинной анестезиологической практике как дополнительный фактор определения риска развития РГНТ.

По нашим данным, аллергологический анамнез не отличался у пациентов, прооперированных в условиях ИК и без него, однако при использовании ИК наблюдалась более высокая частота РГНТ. На наш взгляд, это можно объяснить тем, что ИК неизбежно сопровождается явлениями системного воспалительного ответа, который обусловлен активацией иммунной системы при контакте крови с контуром аппарата ИК. В исследовании Наджар Х.М. и соавт. [11] у 40% кардиохирургических пациентов после операции обнаружен высокий уровень общего иммуноглобулина Е, а также отмечена корреляция между его уровнем и содержанием эозинофилов в крови, участвующих в запуске аллергических реакций.

Повышенная настороженность анестезиологов к аллергологическому статусу пациентов способствует выявлению больных высокого риска и позволяет проводить прицельную профилактику РГНТ. В проспективной части исследования больным с повышенным риском развития РГНТ выполнялся комплексный протокол профилактики. Несмотря на то, что Mertes Р.М. и соавторы [86] ставят под сомнение эффективность использования глюкокортикостероидов для снижения риска РГНТ, в схеме премедикации нами использовался пролонгированный кортикостероидный препарат на основе бетаметазона. Проведенные ранее в нашем Центре исследования показали большую эффективность бетаметазона для профилактики периоперационных аллергических реакций, чем преднизолона и дексаметазона [15], и уменьшение степени тяжести клинических проявлений анафилактических реакций при применении данного препарата. При этом нарушений электролитного, водного баланса, а также осложнений, которые можно было бы отнести к побочным эффектам бетаметазона, не

выявлено. В нашем исследовании также не зафиксировано увеличения числа периоперационных осложнений, прежде всего гнойно-септических, при применении бетаметазона в качестве профилактики РГНТ у пациентов с высокими факторами риска. Применение ингаляционной индукции и поддержание анестезии во время ИК с помощью галогенсодержащих анестетиков позволяет уменьшить фармакологическую нагрузку и избежать применения пропофола как одного из препаратов, способного спровоцировать развитие РГНТ.

Причина развития РГНТ во время операции зачастую остается неясной в связи с множеством препаратов, используемых анестезиологами. РГНТ может быть спровоцирована любой молекулой лекарственного вещества, однако в периоперационном периоде наиболее часто ее вызывают мышечные релаксанты, антибиотики, препараты донорской крови, полипептиды (апротинин, латекс и протамин) и плазмозаменители [71]. Анафилактические реакции на галогенсодержащие анестетики не зарегистрированы [86]. Препаратами, наиболее часто провоцирующими развитие РГНТ во время общей анестезии, считаются миорелаксанты (примерно 50%–70% от всех реакций) [6, 69, 84]. Возможно, небольшое количество реакций, ассоциированных с миорелаксантами, в данной работе связано с выбором анестезиологами нашего Центра наименее «опасных» в плане развития РГНТ препаратов этой группы, данные о наибольшей безопасности которых подтверждены в различных зарубежных исследованиях [69, 86]. По сравнению с предыдущими исследованиями, проведенными в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» [16], в которых изучались анафилактические реакции во время анестезии у кардиохирургических пациентов, нужно отметить меньшую роль препаратов крови в развитии РГНТ в нашей работе. Это может быть связано с общим снижением использованием препаратов донорской крови, которое применяется в нашем Центре, согласно технологии сохранения крови больного и уменьшения количества гемотрансфузий [17].

По результатам нашего исследования наиболее значимыми агентами в отношении развития РГНТ были протамина и антибиотики (32,1% и 20,7% соответственно). Согласно данным зарубежных исследований антибиотики занимают второе место (в некоторых исследованиях и первое) среди лекарственных препаратов по частоте развития реакций гиперчувствительности в интраоперационном периоде [38, 56, 84, 69, 85], что подтверждено и в нашей научной работе.

Анафилактические реакции, возникающие в ответ на введение протамина сульфата во время проведения кардиохирургических операций, являются хорошо известным осложнением. Протамина сульфат является высокоосновным полипептидом. Этот препарат незаменим при использовании в кардиохирургической практике для устранения антикоагулянтных эффектов гепарина, что связано с его эффективностью, легкостью управления и экономическими затратами на его использование [34, 73, 123]. Хотя это относительно безопасное и изученное лекарственное средство, оно может вызывать тяжелые системные реакции, включающие анафилактические реакции, системную гипотензию и повышение давления в легочной артерии [62]. Протамина считается одной из наиболее распространенных причин опасных для жизни побочных реакций во время операции на сердце и сосудах при использовании его для быстрой нейтрализации гепарина. РГНТ, возникающие после введения протамина, известны с начала его применения, но регистрируемая частота этих реакций варьирует от 0,06% до 10,6% [136], и различается по степени тяжести клинических проявлений от незначительной гемодинамической нестабильности до сердечно-сосудистого коллапса. Столь высокая разница в статистических данных может быть связана с неоднородностью исследований и их различной методологией. Levy et al. сообщали, что частота катастрофических реакций на протамина сульфат во время кардиохирургических вмешательств составляет 0,13% [136], и в исследовании Welsby et al. подтвердилась связь между реакциями на

протамина и повышенным риском смертности [138]. Частота развития РГНТ на протамин в проспективных исследованиях составляет 0,69% и является более высокой по сравнению с 0,19%, о которых сообщается в исследованиях, проведенных ретроспективно [98]. Общая частота РГНТ к протамину в нашей работе составила 0,44% (17 реакций из 3978 изученных пациентов), что полностью соответствует мировой статистике. Известно, что протамин, путем связывания с гепарином, неспецифически активирует комплемент и должен вводиться медленно для предотвращения дегрануляции тучных клеток [89]. В нашей работе протамин вводился путем внутривенной капельной инфузии не менее, чем за 15 минут.

В ходе проведения данного исследования у 22% пациентов (4 из 17 пациентов), направленных на консультацию и обследования к врачу аллергологу-иммунологу в связи с отягощенным анамнезом, выявлена аллергическая гиперчувствительность к протамину и даны рекомендации воздержаться от его применения. Троем из них, по результатам консилиума, принято решение о выполнении хирургического лечения основного заболевания и проведении оперативного вмешательства по жизненным показаниям с использованием гепарина без последующей нейтрализации его протамином. Осложнение в виде кровотечения в первые часы после операции, потребовавшего рестернотомии и ревизии, наблюдалось только в одном из этих клинических случаев, у пациента, который был прооперирован в условиях ИК с введением полной дозы гепарина (3 мг/кг). Несмотря на повторное хирургическое вмешательство и высокую кровопотерю, переливания эритроцитсодержащих компонентов донорской крови не понадобилось (использовалась реинфузия отмытых эритроцитов) и дальнейший послеоперационный период прошел без осложнений с выпиской пациента из стационара на 8-й день после операции. В двух других клинических случаях операции проведены без ИК (с введением гепарина в дозе 1,5 мг/кг). Кровопотеря у этих пациентов в периоперационном периоде составила 6,3-10,4 мл/кг, осложнений, связанных с особенностями операции,

не наблюдалось. Valchanov et al. сообщали о трех случаях анафилаксии к протамину во время операции, сопровождающейся гемодинамическими и респираторными нарушениями [142]. В двух из этих случаев они снова применяли протамин, после повторной гепаринизации и ИК, позволяющего стабилизировать состояние пациента, и избежали дальнейшего его введения в одном случае. Авторы этой работы приходят к выводу, что повторное применение протамина возможно у пациентов с доказанной анафилаксией к этому препарату (повышенный уровень триптазы у пациентов, описанных в исследовании) и размышляют о безопасности такой практики. Однако, два клинических случая, в которых допускали повторное воздействие протамина и не получили серьезных осложнений, не могут являться основанием считать эту практику безопасной. Возможно, благоприятный исход повторного применения протамина в раннем периоде после анафилаксии, который наблюдали авторы, связан с истощением медиаторов воспаления или острым потреблением антител (если эти реакции были опосредованы IgG), что потенциально предотвращает немедленный последующий ответ при воздействии триггерного фактора [72]. В связи с возможностью протамина при быстром введении через систему комплемента дегранулировать тучные клетки [102], которые при своей активации могут также высвободить триптазу [144], нельзя исключить неиммунную реакцию у некоторых из описанных пациентов. Этим может объясняться то, что последующее более медленное введение протамина после эпизода анафилаксии в клинической практике Valchanov et al. прошло без осложнений. Если протамин-опосредованная активация комплемента является причиной гипотонии, то реакция не является иммунологическим процессом и, вероятно, повторное воздействие может быть реализовано [72]. При подтвержденной с помощью аллергологических проб реакции гиперчувствительности как к протамину, так и к любому другому препарату, мы считаем его применение крайне небезопасным для пациента.

Правильная диагностика РГНТ во время общей анестезии остается сложной задачей. Особенно это касается кардиохирургических пациентов, у которых оценить истинную гемодинамику зачастую представляется затруднительным в связи с особенностями анестезиологического пособия, требующего использования вазопрессорной и кардиотонической поддержки на некоторых этапах операции для поддержания перфузионного давления. Нами был разработан алгоритм для выявления и верификации РГНТ с использованием лабораторной диагностики. Наличие пробы крови, взятой в исходе, позволяло четко определять динамику концентрации триптазы и гистамина. Чаще определяют уровень триптазы после РГНТ, а потом наблюдают за его динамикой [19], что представляется нам менее точным. Анализ концентрации гистамина и триптазы сыворотки крови у пациентов с подозрением на РГНТ позволил установить их истинную частоту, исключив сомнительные случаи. У всех пациентов с РГНТ отмечено повышение уровня гистамина в крови в первые 40 мин. Оценка динамики изменения уровня триптазы не выявила картины, характерной для анафилактических реакций. Это может объясняться тем, что наблюдаемые реакции были, вероятнее всего, были неиммунологически опосредованными.

Лечение тяжелых РГНТ основывается на отечественных и международных рекомендациях по терапии анафилаксии, при этом лечение реакций I и II степени тяжести четко не регламентировано [66, 121, 122]. Muraro et al. придерживаются мнения, что адреналин должен назначаться не только всем пациентам с анафилаксией, но и пациентам с клиническими признаками, которые могут перерасти в анафилаксию [94]. При этом некоторые авторы отмечают недостаточное применение этого препарата даже при анафилаксии [99]. Врачи разных специальностей задаются вопросом, насколько необходимо и обосновано использовать адреналин в тех ситуациях, когда клинические проявления реакции гиперчувствительности не представляют угрозы для жизни пациента. Предугадать клиническое течение РГНТ не представляется возможным, так как кожные проявления могут являться лишь

первыми симптомами, к которым в дальнейшем могут присоединиться артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца, отек слизистых оболочек или бронхоспазм, требующими экстренного медицинского вмешательства и поддержания функций жизненно важных органов. Лечение адреналином является наиболее эффективным при раннем начале его использования во время развития реакции [25]. При появлении первых симптомов РГНТ нельзя исключить длительный или бифазный характер реакции, рецидив симптомов может быть клинически более выраженным, чем в начале развития реакции [32, 113]. Хотя поздние фазы редко наблюдаются без гипотонии или обструкции дыхательных путей в начале реакций [53]. Факторами риска развития бифазных реакций являются тяжелые начальные симптомы, наличие отека верхних дыхательных путей, гипотония, отсроченное начало введения адреналина и наличие в анамнезе бифазных реакций [43, 76, 124]. Учитывая вышеперечисленные факты, мы придерживаемся мнения, что пациенты с любыми реакциями гиперчувствительности (вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений) должны получать лечение адреналином в необходимых дозах (при РГНТ I степени тяжести - в минимальных) и находиться под наблюдением медицинского персонала в течении первых суток после нее. Тем не менее, назначение этого препарата при легких РГНТ оставалось на усмотрение анестезиолога. Исходные показатели систолического и диастолического давления у пациентов, которым назначался адреналин были ниже во время РГНТ ($p < 0,05$). На фоне инфузии адреналина у пациентов с РГНТ отмечена положительная динамика в виде увеличения артериального давления. Влияния на частоту сердечных сокращений не выявлено (ЧСС в конце операции не отличалась в группах пациентов в зависимости от назначения адреналина), что позволяет косвенно судить о безопасности его использования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Он применялся у всех пациентов с тяжелыми (III-IV ст. тяж), в 95,5% ($n=21$) случаев с умеренными (II ст. тяж.) и у 50% ($n=6$) пациентов с легкими (I ст. тяж.) РГНТ. У пациентов с тяжелыми

клиническими проявлениями реакций наблюдалась большая потребность в вазопрессорной поддержке и назначении добутамина, чем у больных с легкими или умеренными проявлениями РГНТ. Отдельно проанализировав возможные неблагоприятные воздействия при применении адреналина на примере пациентов с легкими РГНТ, выявлено, что в группе больных, получающих адреналин, уровень глюкозы после развития РГНТ повышался относительно исходного и отмечена более высокая концентрация глюкозы в конце операции, относительно других пациентов. Это объясняется тем, что адреналин ингибирует синтез гликогена в печени и ускоряет его распад, оказывая двойное действие на обмен углеводов и ускоряя преобразование гликогена в глюкозу способствует гипергликемии [116]. При этом надо отметить, что назначение адреналина в нашем исследовании не повлияло на частоту гнойно-септических и легочных осложнений, смертельных исходов в ближайшем послеоперационном периоде, а также на увеличение длительности пребывания в стационаре после операции ($p > 0,05$). Отсутствие неблагоприятных последствий использования этого препарата позволяет рекомендовать его применение при любом клиническом течении РГНТ с целью лечения и предотвращения развития более тяжелых симптомов реакции.

Проанализировав литературные данные для оценки эффективности применения ГКС в лечении РГНТ, Choo et al. не смогли ни подтвердить ни опровергнуть значимость этой группы препаратов в связи с отсутствием качественной доказательной базы в научных исследованиях [30]. Действительно, провести рандомизированные контролируемые исследования по лечению РГНТ даже по этическим соображениям не представляется возможным. Известно, что ГКС практически не влияют на начальные симптомы при лечении РГНТ в связи с временем начала их воздействия. Эти препараты не относятся к первой линии терапии реакций гиперчувствительности, некоторые авторы считают эффективность их применения в лечении РГНТ сомнительной [28, 78, 94, 119]. При этом они

благоприятно воздействуют на пациентов с бронхиальной астмой (эффективно устраняют бронхоспазм) и используются прежде всего для предотвращения затяжных реакций и рецидива симптомов при бифазных реакциях [78, 79, 119, 121]. Основным действием глюкокортикоидов является подавление эозинофильной воспалительной реакции поздней фазы, в отличие от симптомов ранней фазы. Описаны также случаи положительного эффекта в первые 10-30 мин от начала развития РГНТ при применении высоких доз ГКС препаратов, основанное на их неспецифическом мембраностабилизирующем эффекте [107]. В нашем исследовании сравнили применение дексаметазона и высоких доз метилпреднизолона при лечении РГНТ для оценки эффективности и безопасности этих препаратов. В группах больных с различными схемами применения ГКС не наблюдалось различий в частоте использования кардиотонических и вазопрессорных препаратов, а также в тяжести клинических проявлений реакций гиперчувствительности ($p > 0,05$).

Одним из ограничений для применения ГКС является риск возникновения инфекционных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде. Краткосрочное применение ГКС редко связано с возникновением побочных эффектов от этих препаратов [111]. В исследованиях в кардиохирургии, посвященных изучению влияния ГКС на подавление системного воспалительного ответа у пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, оценены неблагоприятные последствия их применения и не обнаружено влияния на смертность пациентов, хотя есть некоторые данные о большей частоте повреждения миокарда и возникновении фибрилляции предсердий [41]. При этом в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании метилпреднизолона у кардиохирургических пациентов Whitlock et al. не обнаружили его влияния на смертность в первые 30 дней после операции, частоту возникновения ишемии миокарда, инсультов, почечной или дыхательной недостаточности, а также не выявили связи с развитием

инфекционных осложнений [140]. Hassanabad et al. при периоперационном использовании у пациентов с ИК ингаляционных ГКС обнаружили уменьшение местного воспаления в ткани легких и улучшение ранних послеоперационных показателей их функции [58]. По данным литературы, использование глюкокортикостероидов в периоперационном периоде влияет на гипергликемию [42, 95], но не связано с повышением частоты гнойно-септических осложнений и ухудшением заживления ран [50, 106, 127, 132], что подтверждено и в нашей работе. Уровень глюкозы при переводе в ОРИТ выше у пациентов, которым применялись высокие дозы метилпреднизолона ($p < 0,05$), но разницы между группами, в которых использовались различные схемы применения ГКС, по частоте возникновения гнойно-септических осложнений не выявлено ($p > 0,05$). Кроме того, выявлен положительный эффект применения 10 мг/кг метилпреднизолона во время РГНТ - эти пациенты меньшее количество дней пребывали в стационаре после операции (медиана койко-дней составила 8 (7-10), против 10 (8-13,5) у пациентов, которым назначено 8 мг дексаметазона; $p < 0,05$). Сочетание этого факта и отсутствие неблагоприятных последствий при применении однократных высоких доз ГКС гормонов в нашем исследовании, позволяет врачам использовать их при лечении РГНТ.

В нашем исследовании у всех пациентов с РГНТ выявлено повышение уровня глюкозы относительно исходного при любых клинических проявлениях реакций. Мы использовали для лечения РГНТ адреналин в 87% случаев и ГКС у всех пациентов, что может обуславливать гипергликемию. Но надо отметить, что у пациентов с реакциями I степени тяжести уровень глюкозы изменялся наименее всего при РГНТ и различий в зависимости от введения адреналина не выявлено. Существуют исследования, в которых изучен метаболический профиль анафилаксии. Опубликованы экспериментальные и клинические данные о том, что темп нарастания и пиковые значения лактата и глюкозы крови при анафилактическом шоке намного выше, чем при других видах шока [39, 126, 131]. В исследовании

Dewachter et al. подчеркивается, что метаболический профиль анафилактического шока уникален из-за наличия анаэробного метаболизма без разрыва клеточной цепи переноса электронов в миоцитах скелетных мышц одновременно с резким снижением тканевого парциального напряжения кислорода [81]. Наблюдаемая во время РГНТ гипергликемия может носить протективный характер. В работе Dhar H.L. et al. [39] в группе крыс с анафилактическим шоком, у которых исследователи поддерживали нормогликемию, летальность была значительно выше. Таким образом в условиях РГНТ поддержание нормогликемии не сопряжено с более благоприятным прогнозом.

Заключение

На сегодняшний день проблема РГНТ в интраоперационном периоде очень актуальна, несмотря на большое количество исследований в этой области как аллергологами, так и анестезиологами. Ожидать снижения частоты встречаемости этого осложнения не приходится в связи с тенденцией к росту в последние годы количества аллергических заболеваний среди общей популяции населения [8, 86, 125]. Истинная эпидемиология РГНТ в интраоперационном периоде вероятнее всего занижена в современной литературе, в связи с недостаточно действенной системой сбора и анализа информации [56]. Данных о частоте встречаемости реакций гиперчувствительности и их особенностях в кардиохирургической практике недостаточно. В этом исследовании проведен анализ эпидемиологии, клинической структуры РГНТ и препаратов, применение которых сопряжено с возникновением этих реакций у кардиохирургических пациентов. Данная научно-исследовательская работа направлена на снижение частоты интраоперационных РГНТ путем выявления пациентов, наиболее подверженных риску, и выбору оптимальных методов профилактики этого осложнения. С помощью опросника выявлены анамнестические данные и проанализирована их связь с развитием РГНТ. Путем однофакторного логистического регрессионного анализа оценено 37 параметров и выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на вероятность возникновения интраоперационных РГНТ. Эти данные позволяют выделять пациентов с высоким риском развития РГНТ и проводить прицельную профилактику этого осложнения.

Данные об эффективности профилактики РГНТ в современной литературе разнятся, что может быть связано с отсутствием качественной доказательной базы. Объективных данных, свидетельствующих об эффективности премедикации для снижения риска РГНТ к лекарственным средствам, на сегодняшний день недостаточно [15, 76, 86]. В настоящее время не разработано общепризнанных протоколов и практических

рекомендаций по профилактике и диагностике РГНТ у кардиохирургических пациентов. В данной научной работе в качестве профилактики перед операцией у пациентов с высоким риском развития РГНТ применялась премедикация, включающая пролонгированный кортикостероидный препарат на основе бетаметазона и хлоропирамин. У этой группы пациентов также применялись особенности анестезиологического пособия, в котором не использовался пропофол, а была проведена ингаляционная индукция и поддержание анестезии, в том числе и о время перфузионного периода. Эти мероприятия, в совокупности с аллергологическим обследованием некоторых пациентов, позволили снизить общую частоту РГНТ в проспективной части исследования. Проведена оценка безопасности данного комплексного протокола профилактики, которая не выявила неблагоприятных последствий при его использовании (оценивалась смертность, частота инфекционных и легочных осложнений в ближайшем периоде после операции и длительность госпитализации).

Правильная диагностика РГНТ в интраоперационном периоде остается сложной задачей в связи с острым и непредсказуемым началом этого осложнения и сложностями дифференциальной диагностики во время анестезии, когда множество факторов влияют на состояние пациента. Особенно это касается кардиохирургических пациентов, у которых оценить истинную гемодинамику зачастую представляется затруднительным в связи с особенностями анестезиологического пособия, требующего использования вазопрессорной и кардиотонической поддержки на некоторых этапах операции для поддержания перфузионного давления. Протокол лабораторной диагностики, заключающийся в лабораторном измерении показателей триптазы и гистамина сыворотки крови, произведенном в нескольких временных интервалах, показал хорошие результаты. Лабораторная диагностика позволила интерпретировать сложные клинические состояния и подтвердить или опровергнуть диагноз «РГНТ» у кардиохирургических пациентов, тогда как клинически это представляло значительные трудности.

Относительно лечения тяжелых РГНТ существует множество рекомендаций. Известно, что раннее начало лечения с помощью адреналина сопряжено с более благоприятным исходом, что обусловлено его фармакологическими эффектами на механизм развития РГНТ, однако авторы признают недостаточную доказательную базу и отсутствие качественных исследований по эффективности ГКС и антигистаминных препаратов. В данном исследовании, несмотря на гипергликемию у пациентов после РГНТ, отрицательных результатов применения ГКС препаратов при лечении этих реакций не обнаружено. Более того, у пациентов, в схеме которых при лечении РГНТ использовались высокие дозы метилпреднизолона, выявлено уменьшение длительности госпитализации в стационаре после операции, что на примере изученных пациентов позволяет говорить о безопасности их применения. Для доказательства или опровержения положительных эффектов применения ГКС при лечении РГНТ необходимы дальнейшие крупные многоцентровые исследования.

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 протамина 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 используемой литературы

1. Аллергология и иммунология: Национальное руководство. / Под ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. – 656 с.
2. Астафьева, Н.Г. Лекарственная аллергия / Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина // Аллергология. - 2000. - № 4 - с. 35-41.
3. Гришин, А.В. Фармакологическое посткондиционирование миокарда севофлураном у кардиохирургических пациентов / А.В. Гришин, Э.Р. Чарчян, С.В. Федуллова и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2016. - № 61 (5) - с. 348-352.
4. Дюбкова, Т.П. Анафилаксия у детей: учебно-методическое пособие / Т.П. Дюбкова, В.Ф. Жерносек. - Минск: БелМАПО, 2005. - 44 с.
5. Жукова, Д.Г. Алгоритм верификации риска реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам в периоперационном периоде / Д.Г. Жукова, Е.С. Феденко, А.А. Юдин и др. // Российский медицинский журнал. - 2015. - № 21 (2). - с. 16-22.
6. Жукова, Д.Г. Структура немедленных реакций гиперчувствительности на лекарственные средства в периоперационном периоде: клиническая характеристика, диагностика и оценка рисков / Д.Г. Жукова, Е.С. Феденко, А.А. Юдин, О.Ю. Рахимова // РАЖ. - 2014. - № 6. - с. 9-19
7. Кучер, А.Н. Гены гистаминового метаболического пути и многофакторные заболевания человека / А.Н. Кучер, Н.А. Черевко // Генетика. - 2018. - Том 54 № 1. - с.15-32.
8. Лекарственная аллергия: Метод. рекомендации для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. - М: Фармуспринт медиа, 2012. - 75 с.
9. Морозова, В.С. Иммунохимические свойства естественных антител к гистамину в норме и при патологии / В.С. Морозова, Е.Д. Другова, С.Н. Петроченко, М.А. Мягкова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24611>.

10. Москалец, О.В. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит / О.В. Москалец // Казанский медицинский журнал. - 2017. - № 98 (5). - с. 809-813.
11. Наджар, М.Х. Лабораторные маркеры системного воспалительного ответа при оптимизации искусственного кровообращения / М.Х. Наджар, Ю.Г. Матвеев, В.В. Долгов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - № 1. - с. 19-22.
12. Паттерсон, Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, К.Л. Грэммер, А.П. Гринбергер; пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. - 768 с.
13. РААКИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии. - 2015. - 18 с.
14. Самуилова, Д.Ш. Иммуноглобулин Е у кардиохирургических больных / Д.Ш. Самуилова, Г.В. Лобачева, А.А. Рахимов и др. // Клиническая физиология кровообращения. - 2015. - № 1. - с. 36-42.
15. Трекова, Н.А. Применение кортикостероидов-бетаметазона и преднизолона для профилактики аллергических реакций у кардиохирургических больных при операциях с искусственным кровообращением / Н.А. Трекова, Л.Е. Соловова, Р.В. Кузнецов // Анестезиология и реаниматология. - 1998. - № 3. – с. 7-10.
16. Трекова, Н.А. Эпидемиология и профилактика анафилактоидных реакций у кардиохирургических больных / Н.А. Трекова, Л.Е. Соловова, Р.В. Кузнецов и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 5 - с. 21-25.
17. Трекова, Н.А. Современные Технологии сохранения крови больного и снижения использования донорской крови при операциях на восходящей аорте и дуге аорты / Н.А. Трекова, Э.Р. Чарчян, Б.А. Аксельрод и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - № 5. - с. 20-26.

18. Федеральные клинические рекомендации по аллергологии. / Под ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.
19. Akin, C. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels / C. Akin, D. Soto, E. Brittain et al. // *Clin Immunol.* - 2007. - Vol. 123. - P. 268-271.
20. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Soy-allergic and egg-allergic patients can safely receive anesthesia. [Электронный ресурс] <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/soyegg-anesthesia> (accessed 11 January 2019).
21. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Anaphylaxis Guidelines). - 2013. - P. 60.
22. Asserhøj, L.L. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut / L.L. Asserhøj, H. Mosbech, M. Krøigaard, L.H. Garvey // *Br J Anaesth.* - 2016. - Vol. 116 (1). - P.77-82.
23. Axon, A.D. Anaphylaxis and anaesthesia - all clear now? / A.D. Axon // *British Journal of Anaesthesia.* - 2004. - Vol. 93 (4). - P. 501-504.
24. Ayuso, P. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs / P. Ayuso, N. Blanca-López, I. Doña et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2013.- Vol. 43 (10). - P. 1097–1109.
25. Bautista E, Simons FE, Simons KJ, et al. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. // *Int Arch Allergy Immunol.*-2002.-Vol. 128 N.2.-P.151-64.
26. Berroa, F. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of perianaesthetic hypersensitivity reactions / F. Berroa, A. Lafuente, G. Javaloyes et al. // *Clin Exp Allergy.* - 2014. - Vol. 44 (2). - P. 270-7.
27. Bradley, A.E. Use of propofol in patients with food allergies / A.E. Bradley, K.E. Tober, R.E. Brown // *Anaesthesia.* - 2008. - Vol. 63 (4). - P. 439.
28. Campbell, R.L. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter / R.L. Campbell, J.T. Li, R.A. Nicklas,

- A.T. Sadosty // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2014. - Vol. 113. - P.599-608.
29. Castells, M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine / M. Castells // *J Allergy Clin Immunol.* - 2017. - Vol. 140 (2). - P. 321-333.
30. Choo, K.J.L. Gluco-corticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic reviews / K.J.L. Choo, F.E. Simons, A. Sheikh // *Allergy.* - 2010. - Vol. 65. - P.1205-11.
31. Clark, A.T. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy / A.T. Clark, I. Skypala, S.C. Leech et al. // *Clin Exp Allergy.* - 2010. - Vol. 40 (8). - P. 1116-29.
32. Confino-Cohen, R. Allergen immunotherapy-induced biphasic systemic reactions: incidence, characteristics, and outcome: a prospective study / R. Confino-Cohen, A. Goldberg // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2010. - Vol. 104. - P. 73-78.
33. Demir, S. Evaluation of the Potential Risk Factors for Drug-Induced Anaphylaxis in Adult Patients / S. Demir, F. Erdenen, A. Gelincik et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* - 2019. - Vol. 178 (2). - P. 167-176.
34. Demma, L. A case series of recombinant platelet factor 4 for heparin reversal after cardiopulmonary bypass / L. Demma, J.H. Levy // *Anesth Analg.* - 2012. - Vol. 115. - P. 1273-8.
35. Dewachter, P. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review / P. Dewachter, P. Kopac, J.J. Laguna et al. // *Br J Anaesth.* - 2019. - Vol. 123 (1). - P. e65-e81.
36. Dewachter, P. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? / P. Dewachter, C. Mouton-Faivre, M.C. Castells, D.L. Hepner // *Curr Opin Anaesthesiol.* - 2011. - Vol. 24 (3). - P. 320-325.
37. Dewachter, P. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights / P. Dewachter, C. Mouton-Faivre, C.W. Emala // *Anesthesiology.* - 2009. - Vol. 111 - P. 1141-50.

38. Dewachter, P. Peri-operative anaphylaxis: what should be known? / P. Dewachter, C. Mouton-Faivre, D.L. Hepner // *Curr Allergy Asthma Rep.* - 2015. - Vol. 15. - P. 21.
39. Dhar, H.L. The relationship of the blood sugar level to the severity of anaphylactic shock / H.L. Dhar, R.K. Sanyal, G.B. West // *Br J Pharmacol Chemother.* - 1967. - Vol. 31 (2). - P. 351-355.
40. Drug allergy: an updated practice parameter / Joint task force on practice parameters, American Academy of allergy, asthma and Immunology, American college of allergy, asthma and Immunology, joint council of allergy, asthma and Immunology // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2010. - Vol. 105 (4). - P. 259-73.
41. Dvirnik, N. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / N. Dvirnik, E.P. Belley-Cote, H. Hanif et al. // *Br J Anaesth.* - 2018. - Vol. 120 (4). - P. 657-667.
42. Eberhart, L.H. Randomised controlled trial of the effect of oral premedication with dexamethasone on hyperglycaemic response to abdominal hysterectomy / L.H. Eberhart, J. Graf, A.M. Morin et al. // *European Journal of Anaesthesiology.* - 2011. - Vol. 28 (3). - P. 195–201.
43. Ellis, A.K. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients / A.K. Ellis, J.H. Day // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2007. - Vol. 98. - P. 64-69.
44. Erkoçoğlu, M. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children / M. Erkoçoğlu, A. Kaya, E. Civelek et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2013. Vol. 24 (2). - P. 160-167.
45. Farnam, K. Nonallergic drug hypersensitivity reactions / K. Farnam, C. Chang, S. Teuber, M.E. Gershwin // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2012. - Vol. 159 (4). - P. 327–345.

46. Fasting, S. Serious intraoperative problems: a five year review of 83,844 anesthetics / S. Fasting, S. Gisvold // *Can J Anaesth.* - 2002. - Vol. 49. - P. 545-553.
47. Fisher, M.M. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia / M.M. Fisher, B.A. Baldo // *Ann FrAnesth Reanim.* - 1993. - Vol. 12. - P. 97-104.
48. Fisher, M.M. The investigation of bronchospasm during induction of anaesthesia / M.M. Fisher, N. Ramakrishnan, G. Doig et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2009. - Vol. 53 (8). - P. 1006-11.
49. Fregonese, L. Expression of the anaphylatoxin receptors C3aR and C5aR is increased in fatal asthma / L. Fregonese, F.J. Swan, A. Van Schadewijk et al. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2005. - Vol. 115. - P. 1148-54.
50. Gao, Q. Effect of perioperative glucocorticoid administration on postoperative complications following esophagectomy: A meta-analysis / Q. Gao, H.-P. Mok, W.-P. Wang et al. // *Oncology Letters.* - 2014. - Vol. 7 (2). - P. 349-356.
51. Geuijen, K.P.M. Rapid screening of IgG quality attributes – effects on Fc receptor binding / K.P.M. Geuijen, C. Oppers-Tiemissen, D.F. Egging et al. // *Eppink FEBS Open Bio.* - 2017. - Vol. 7 (10). - P.1557-1574.
52. Gibbs, N.M. Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia 2000-2009 / N.M. Gibbs, P.H. Sadleir, R.C. Clarke et al. // *Br J Anaesth.* - 2013. - Vol. 111 (4). - P. 589-593.
53. Golden, D.B. Patterns of anaphylaxis: acute and late phase features of allergic reactions / D.B. Golden // *Novartis Found Symp.* – 2004. - Vol. 257. - P. 101-10.
54. Gurrieri, C. Allergic Reactions During Anesthesia at a Large United States Referral Center / C. Gurrieri, T.N. Weingarten, D.P. Martin et al. // *Anesthesia & Analgesia.* - 2011. - Vol. 113 (5). - P. 1202-12.

55. Harboe, T. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6year single center follow up study / T. Harboe, A.B. Guttormsen, A. Irgens et al. // *Anesthesiology* - 2005. - Vol. 102. - P. 897-903.
56. Harper, N.J. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6) / N.J. Harper , T. Cook , T. Garcez et al. // *British Journal of Anaesthesia*. - 2018. - Vol. 121 (1). - P. 159-171.
57. Harper, N.J. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia / N.J. Harper, T. Dixon, P. Dugue et al. // *Anaesthesia*. - 2009. - Vol. 64. - P. 199-211.
58. Hassanabad, A.F. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: Empiricism or science? / A.F. Hassanabad, P.W.M. Fedak // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2019. - Vol. 157 (1). - P. 270-271.
59. Johansson, S.G. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature tas force / S.G. Johansson, J.O. Hourihane, J. Bousquet et al. // *Allergy*. - 2001. - Vol. 56 (9). - P. 813-824.
60. Kroigaard, M. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia / M. Kroigaard, L.H. Garvey, L. Gillberg et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. - 2007. - Vol. 51 (6). - P. 655-670.
61. Kelly, K.J. Prevention of IgE sensitization to latex in health care workers after reduction of antigen exposures / K.J. Kelly, M.L. Wang, M. Klancnik, E.L. Petsonk // *J Occup Environ Med*. - 2011. - Vol. 53 (8). - P. 934-40.
62. Kimmel, S. Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass / S. Kimmel, M. Sekeres, J. Berlin, N. Ellison // *Anesth Analg*. - 2002. - Vol. 94. - P. 1402-8.
63. Kishimoto, T.K. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system / T.K. Kishimoto, K. Viswanathan, T. Ganguly et al. // *N Engl J Med*. - 2008. - Vol. 358. - P. 2457-67.

64. Kleiman, A.M. Delayed anaphylaxis to mammalian meat following tick exposure and its impact on anesthetic management for cardiac surgery: a case report / A.M. Kleiman, K.E. Littlewood, D.S. Groves // *A A Case Rep.* - 2017. - Vol. 8 (7). - P. 175-7.
65. Kolawole, H. Australian and New Zealand anaesthetic allergy group / Australian and New Zealand college of anaesthetists peri-operative anaphylaxis management guidelines / H. Kolawole, S.D. Marshall, H. Crilly et al. // *Anaesth Intensive Care.* - 2017. - Vol. 45 (5). - P. 151-158.
66. Laguna, J.J. Practical guidelines for peri-operative hypersensitivity reactions/ J.J. Laguna, J. Archilla, I. Dona et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol.* - 2018. - Vol. 28 (4). - P. 216-232.
67. Laroche, D. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia / D. Laroche, P. Gomis, E. Gallimidi et al. // *Anesthesiology.* - 2014. - Vol. 121 (2). - P. 272-9.
68. Laxenaire, M.C. Epidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). / M.C. Laxenaire // *Ann FrAnesth Reanim.* - 1999. - Vol. 18 - P. 796-809.
69. Laxenaire, M.C. Anaphylaxis during anaesthesia: Results of a two-year survey in France / M.C. Laxenaire, P.M. Mertes and Grouped' Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques // *Br J Anaesth.* - 2001. - Vol. 87. - P. 549-558.
70. Lee, S. Update on biphasic anaphylaxis / S. Lee, A.T. Sadosty, R.L. Campbell // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* - 2016. - Vol. 16 (4). - P. 346-51.
71. Levy, J.H. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for Clinicians / J.H. Levy, N.F. Adkinson // *Anesth Analg.* - 2008. - Vol. 106 (2). - P. 392-403.

72. Levy, J.H. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continues / J.H. Levy, R.R. Bartz. // J Cardiothorac Vasc Anesth. - 2019. - Vol. 33 (2). - P. 487-488.
73. Levy, J.H. Novel oral anticoagulants: Implications in the perioperative setting / J.H. Levy, N.S. Key, M.S. Azran // Anesthesiology. - 2010. - Vol. 113. - P. 726-45.
74. Levy, J.H. Evaluation of patients at risk for protamine reactions / J.H. Levy, I.M. Schwieger, J.R. Zaidan et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. - 1989. - Vol. 98. - P. 200-204.
75. Liccardi, G. The risk of bronchospasm in asthmatics undergoing general anaesthesia and/or intravascular administration of radiographic contrast media. Physiopatology and clinical functional evaluation / G. Liccardi, A. Salzillo, A. Piccolo et al. // Eur Ann Allergy Clin Immunol. - 2010. - Vol. 42 (5). - P. 167-73.
76. Lieberman, P. Biphasic anaphylactic reactions / P. Lieberman // Ann Allergy Asthma Immunol. - 2005. - Vol. 95. - P. 217-226
77. Lieberman, P. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update / P. Lieberman, R.A. Nicklas, J. Oppenheimer et al. // J Allergy Clin Immunol. - 2010. - Vol. 126 (3). - P. 477-480.e42.
78. Lieberman, P. Anaphylaxis - a practice parameter update 2015 / P. Lieberman, R.A. Nicklas, C. Randolph et al. // Ann Allergy Asthma Immunol. - 2015. - Vol. 115 (5). - P. 341-384.
79. Liyanage, C.K. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence / C.K. Liyanage, P. Galappathy, S.L. Seneviratne // Eur Ann Allergy Clin Immunol. - 2017. - Vol. 49 (5). - P. 196-207.
80. Maintz, L. Histamine and histamine intolerance / L. Maintz, N. Novak // Am. J. Clin. Nutr. - 2007. - Vol. 85. - P. 1185-1196.
81. Manfredi, G. Perioperative Anaphylactic Risk Score For Risk-Oriented Premedication / G. Manfredi, F. Pezzuto, A. Balestrini, et al // Translational Medicine. - 2013. - Vol. 7 (3). - P. 12-17.

82. McNeill, O. Review of procedures for investigation of anaesthesia associated anaphylaxis in Newcastle, Australia / O. McNeill, R.K. Kerridge, M.J. Boyle // *Anaesth Intensive Care*. - 2008. - Vol. 36 (2). - P. 201-207.
83. Mehta, P. Propofol use in pediatric patients with food allergy and eosinophilic esophagitis / P. Mehta, S.S. Sundaram, G.T. Furuta et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2017. – Vol. 64 (4). - P. 546-549.
84. Meng, J. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK / J. Meng, G. Rotiroti, E. Burdett and J.J. Lukawska // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. - 2017. - Vol. 61 (3). - P. 281-289.
85. Mertes, P.M. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia / P.M. Mertes, M.C. Laxenaire // *Minerva Anesthesiologica*. - 2004. - Vol. 70 (5). - P. 285-291.
86. Mertes, P.M. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice / P.M. Mertes, J.M. Malinovsky, L. Jouffroy, et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol*. - 2011. - Vol. 21 (6). - P. 442-453.
87. Mertes, P.M. Perioperative anaphylaxis / P.M. Mertes, K. Tajima, M.A. Regnier-Kimmoun et al. // *Med Clin North Am*. - 2010. - Vol. 94 (4). - P. 761-89.
88. Molina-Infante, J. Propofol administration is safe in adult eosinophilic esophagitis patients sensitized to egg, soy, or peanut / J. Molina-Infante, A. Arias, D. Vara-Brenes et al. // *Allergy*. - 2014. - Vol. 69 (3). - P. 388-94.
89. Morel, D.R. C5a and thromboxane generation associated with pulmonary vaso- and broncho-constriction during protamine reversal of heparin / D.R. Morel, W.M. Zapol, S.J. Thomas et al. // *Anesthesiology*. - 1987. - Vol. 66 (5). - P. 597-604.
90. Motosue, M.S. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States / M.S. Motosue, M.F. Bellolio, H.K. Van Houten et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. - 2017. - Vol. 119 (4). - P. 356-361.
91. Mozzicato, S.M. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-a-1,3-galactose /

- S.M. Mozzicato, A. Tripathi, J.B. Posthumus et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2014. - Vol. 2 (5). - P. 637-8.
92. Mullins, R.J. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose / R.J. Mullins, H. James, T.A. Platts-Mills, S. Commins // *J Allergy Clin Immunol.* - 2012. - Vol. 129 (5). - P. 1334-42.
93. Muraro, A. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Muraro, R.F.Jr. Lemanske, M. Castells et al. // *Allergy.* - 2017. - Vol. 72. - P. 1006-21.
94. Muraro, A. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / A. Muraro, G. Roberts, M. Worm et al. // *Allergy.* - 2014. - Vol. 69. - P. 1026-1045.
95. Nazar, C.E. Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance / C.E. Nazar, H.J. Lacassie, R.A. López, H.R. Muñoz // *Eur J Anaesthesiol.* - 2009. - Vol. 26 (4). - P. 318-21.
96. Newmark, J.L., Mehra A., Singla A.K. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice - a review / Newmark J.L., Mehra A., Singla A.K. // *Pain Physician.* – 2012. - Vol. 15 (5). - P. E665–E675.
97. Nurmatov, U.B. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review / U.B. Nurmatov, E. Rhatigan, F.E. Simons, A. Sheikh // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2014. - Vol. 112. - P. 126-31.
98. Nybo, M. Serious Anaphylactic Reactions due to Protamine Sulfate: A Systematic Literature Review / M. Nybo, J.S. Madsen // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* - 2008. - Vol. 103. - P. 192-196.

99. O'Keefe, A. The Risk of Recurrent Anaphylaxis / A. O'Keefe, A. Clarke, Y.St. Pierre et al. // *The Journal of Pediatrics*. - 2017. - Vol. 180. - P. 217-221.
100. Palosuo, T. Latex medical gloves: time for a reappraisal / T. Palosuo, I. Antoniadou, F. Gottrup, P. Phillips // *Int Arch Allergy Immunol*. - 2011. - Vol. 156 (3). - P. 234-46.
101. Park, B.K. Drug hypersensitivity. / B.K. Park, D.J. Naisbitt, P. Demoly // *Allergy*. NewYork: Elsevier BV, 2012. - P. 321-330.
102. Patella, V. Heterogeneous effects of protamine on human mast cells and basophils / V. Patella, A. Ciccarelli, B. Lamparter-Schummert et al. // *Br J Anaesth*. - 1997. - Vol. 78. - P. 724-30.
103. Ponvert, C. Allergic and pseudoallergic reactions to analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. Ponvert, P. Scheinmann // *Arch Pediatr*. - 2007. - Vol. 14 (5). - P. 507-512.
104. Porebski, G. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions / G. Porebski, K. Kwiecien, M. Pawica, M. Kwitniewski // *Front Immunol*. - 2018. - Vol. 9. - P. 3027.
105. Reber, L.L. The pathophysiology of anaphylaxis / L.L. Reber, J.D. Hernandez, S.J. Galli // *J Allergy Clin Immunol*. - 2017. - Vol. 140 (2). - P. 335-48.
106. Richardon, A.J. Use of pre-operative steroids in liver resection: a systematic review and meta-analysis / A.J. Richardson, J.M. Laurence, V.W. Lam // *HPB. The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. - 2014. - Vol. 16 (1). - P. 12-19.
107. Ring, J. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for

- Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB) / J. Ring, K. Beyer, T. Biedermann et al. // *Allergo J Int.* - 2014. - Vol. 23 (3). - P. 96-112.
108. Ring, J. History and classification of anaphylaxis / J. Ring, K. Brockow, H. Behrendt // *Novartis Found Symp.* - 2004. - Vol. 257. - P. 6-16.
109. Sampson, H. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium / H. Sampson, A. Muñoz-Furlong, R. Campbell et al. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2006. - Vol. 117 (2). - P. 391-397.
110. Savic, L.C. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis-a multicenter snapshot study / L.C. Savic, V. Kaura, M. Yusuf et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2015. - Vol. 3 (3). - P. 454-455.
111. Schleimer, R.P. (2009). Pharmacology of Glucocorticoids in Allergic Disease. In NJ. Adkinson Jr, WW. Busse, ST. Holgate, BS. Bochner, FER. Simon, & RF. Lemanske Jr (Eds.), *Allergy: Principles and Practice*, 7th edition (pp. 1549-1573). Mosby.
112. Schwartz, L.B. Diagnostic value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis / L.B. Schwartz // *Immunol Allergy Clin N Am.* - 2006. - Vol. 26 (3). - P. 451-463.
113. Scranton, S.E. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy / S.E. Scranton, E.G. Gonzalez, K.H. Waibel // *J Allergy Clin Immunol.* - 2009. - Vol. 123. - P.493-498.
114. Sell-Dottin, K.A. Impact of newly emerging alpha-gal allergies on cardiac surgery: a case series / K.A. Sell-Dottin, M. Sola, T.G. Caranasos // *Clin Surg.* - 2017. - Vol. 2. - P.1477.

115. Shokri, H. Protamine adverse reactions in NPH insulin treated diabetics undergoing coronary artery bypass grafting / H. Shokri, I. Ali, H.M. El Sayed // *The Egyptian Journal of Cardiothoracic Anesthesia*. - 2016. - Vol.10. - P.25-30.
116. Sherwin, R.S. Effect of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver / R.S. Sherwin, L. Saccà // *Am J Physiol*. - 1984. - Vol. 247 (2). - P. 157-65.
117. Sicherer, S.H. The natural history of egg allergy in an observational cohort / S.H. Sicherer, R.A. Wood, B.P. Vickery et al. // *J Allergy Clin Immunol*. - 2014. - Vol. 133 (2). - P. 492-9.
118. Simons, F.E. International consensus on (ICON) anaphylaxis / F.E. Simons, L.R. Arduoso, M.B. Bilò et al. // *World Allergy Organ J*. - 2014. - Vol. 7 (1). - P. 9.
119. Simons, F.E. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary / F.E. Simons, L.R. Arduoso, M.B. Bilò et al. // *J Allergy Clin Immunol*. - 2011. - Vol. 127 (3). - P. 587-593.
120. Simons, F.E. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F.E. Simons, L.R. Arduoso, M.B. Bilò et al. // *World Allergy Organ J*. - 2011. - Vol. 4 (2). - P. 13-37.
121. Simons, F.E. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines / F.E. Simons, M. Ebisawa, M. Sanchez-Borges et al. // *World Allergy Organ J*. - 2015. - Vol. 8 (1). - P. 32.
122. Soar, J. Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers / J. Soar, R. Pumphrey, A. Cant et al. // *Resuscitation*. - 2008. - Vol. 77 (2). - P. 157-69.
123. Stafford-Smith, M. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass / M. Stafford-Smith, E.A. Lefrak, A.G. Qazi et al. // *Anesthesiology*. - 2005. - Vol. 103. - P. 229-40.

124. Stark, B.J. Biphasic and protracted anaphylaxis / B.J. Stark, T.J. Sullivan // *J Allergy Clin Immunol.* - 1986. - Vol. 78. - P. 76-83.
125. Stone, S.F. Immediate-type hypersensitivity drug reactions / S.F. Stone, E.J. Phillips, M.D. Wiese et al. // *Br J Clin Pharmacol.* - 2014. - Vol. 78 (1). - P. 1-13.
126. Tang, R. Clinical Characteristics of Inpatients with Anaphylaxis in China / R. Tang, H.-Y. Xu, J. Cao et al. // *Biomed Res Int.* – 2015.- Vol. 2015. - P. 429534.
127. Toner, A.J. Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / A.J. Toner, V. Ganeshanathan, M.T. Chan et al. // *Anesthesiolog.* - 2017. - Vol. 126 (2). - P. 234-248.
128. Vervloet, D. Allergic emergencies seen in surgical suites / D. Vervloet, A. Magnan, J. Birnbaum et al. // *Clin Rev Allergy Immunol.* - 1999. - Vol. 17. - P. 459-67.
129. Vincent, G.M. Protamine allergy reactions during cardiac catheterization and cardiac surgery: risk in patients taking protamine-insulin preparations / G.M. Vincent, M. Janowski, R.C. Menlove // *Cathet Cardiovasc Diagn.* - 1991. - Vol. 23 (3). - P. 164-168.
130. Waldron, N.H. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis / N.H. Waldron, C.A. Jones, T.J. Gan et al. // *Br J Anaesth.* - 2013. - Vol. 110 (2). - P. 191-200.
131. Walters, A.M. Comparison of clinical findings between dogs with suspected anaphylaxis and dogs with confirmed sepsis. / A.M. Walters, M.A. O'Brien, L.E. Selmic et al. // *J Am Vet Med Assoc.* - 2017. - Vol. 251 (6). - P. 681-688.
132. Wang, A.S. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period / A.S. Wang, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong // *The American Journal of Surgery.* - 2013. - Vol. 206 (3). - P. 410-417.

133. Wang, B.J. Prevalance of peri-anesthesia allergy and its related risk factor: a retrospective survey from 2012-2017 / B.J. Wang, C. Guo, C.J. Li, D.L. Mu // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2018. - Vol. 50 (1). - P. 193-199.
134. WAO White book on Allergy. - 2011-2012. - P. 13.
135. Watson, R.A. Allergic reaction to protamine: A late complication of elective vasectomy? / R.A. Watson, R. Ansbacher, M. Barry et al. // Urology. - 1983. - Vol. 22 (5). - P. 493-495.
136. Weiler, J.M. A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to protamine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery / J.M. Weiler, M.A. Gellhaus, J.G. Carter et al. // J Allergy Clin Immunol. - 1990. - Vol. 85. - P. 713- 9.
137. Weiss, M.E. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine / M.E. Weiss, D. Nyhan, Z. Peng et al. // New England Journal of Medicine. - 1989. - Vol. 320 (14). - P.886-892.
138. Welsby, I.J. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery / I.J. Welsby, M.F. Newman, B. Phillips-Bute et al. // Anesthesiology. - 2005. - Vol. 102. - P. 308-14.
139. Westfall, T.C. Adrenergic agonists and antagonists. In: B.A. Chabner, L.L. Brunton, B.C. Knollmann, editors. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mc Graw-Hill, 2006. - P. 215-268.
140. Whitlock, R.P. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R.P. Whitlock, P.J. Devereaux, K.H. Teoh et al. // The Lancet. - 2015. - Vol. 386 (10000). - P. 1243-1253.
141. Wilson, J.M. Meat allergy and allergens / J.M. Wilson, T.A. Platts-Mills // Mol Immunol. - 2018. - Vol. 100. - P. 107e12.

142. Valchanov, K. Three cases of anaphylaxis to protamine: Management of anticoagulation reversal / K. Valchanov, F. Falter, S. George et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* - 2019. - Vol. 33 (2). - P.482-486.
143. Valent, P. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms / P. Valent, W.R. Sperr, L.B. Schwartz et al. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2004. - Vol. 114 (1). - P. 3-11.
144. Veien, M. Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells / M. Veien, F. Szlam, J.T. Holden et al. // *Anesthesiology.* - 2000. - Vol. 92. - P. 1074-81.