

Жукова Д.Г.¹, Феденко Е.С.², Юдин А.А.^{1,3}, Лебедева Н.В.¹, Никитин А.Э.¹, Лошкарева Е.О.³

АЛГОРИТМ ВЕРИФИКАЦИИ РИСКА РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, 117593, Москва; ²ФГБУ ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 118997, Москва, Россия

Для корреспонденции: Жукова Дарья Григорьевна, врач кабинета общей аллергологии и иммунопатологии.
E-mail: zulyaevan@mail.ru.

♦ Представлен алгоритм определения рисков реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам в периоперационном периоде, включающий клинико-лабораторные методы и аллергологические тесты: тест торможения естественной миграции лейкоцитов, сублингвальный и дозирующий провокационный тест с оценкой эозинофилии периферической крови и назального секрета, повышения базового уровня триптазы (для определения гиперчувствительности к анестетикам, антибиотикам, нестероидным противовоспалительным средствам); аппликационные, prick- и внутрикожные тесты (для определения гиперчувствительности к наркозным средствам, миорелаксантам, опиоидным анальгетикам, рентгеноконтрастным веществам, ванкомицину); prick-тест с аллергеном латекса. В соответствии с предложенным алгоритмом в 2010—2012 гг. в ЦКБ РАН обследованы 20 здоровых добровольцев. Были подобраны максимальные концентрации рабочих растворов для кожного тестирования, не оказывающие местное раздражающее действие. Показано отсутствие ложноположительных результатов тестов и неспецифической гистаминолиберации.

Ключевые слова: лекарственная аллергия; реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам; анестезия; постоперационный период.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (2): 16—22.

Jukova D.G.¹, Fedenko E.S.², Yudin A.A.^{1,3}, Lebedeva N.V.¹, Nikitin A.E.¹, Loshkareva E.O.³

THE ALGORITHM OF VERIFICATION OF RISK OF REACTIONS OF HYPERSENSITIVITY TO MEDICINAL REMEDIES IN PERI-OPERATIONAL PERIOD

¹The central clinical hospital of the Russian academy of sciences, 117593 Moscow, Russia; ²The institute of immunology of the Federal medical biological agency of Russia, 117593 Moscow, Russia; ³The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The article presents the algorithm of identification of risk of reactions of hypersensitivity to medicinal remedies in perioperational period. The method includes clinical laboratory techniques and such allergenic tests as test of inhibition of natural emigration of leukocytes, sublingual and dosage provocative test with evaluation of eosinophilia in peripheral blood and nasal secretion, increasing of basic level of tryptase (to detect hypersensitivity to anesthetics, antibiotics, nonsteroid anti-inflammatory remedies), application, prick- and intra-cutaneous tests (to detect hypersensitivity to anesthesia remedies, muscle relaxants, opioid analgesics, rentgenocontrast substances, vancomycin), prick-test with latex allergen. In 2010-2012, according to developed algorithm, in the central clinical hospital of the Russian academy of sciences 20 healthy volunteers were examined. The maximal concentrations of working solutions for cutaneous testing without irritation effect were selected. The absence of false positive results of tests and non-specific histamine liberation is demonstrated.

Keywords: medicinal allergy; reaction; hypersensitivity; medicinal remedy; anesthesia; post-operation period.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (2): 16—22.

For correspondence: Dar'ya Zhukova, doctor; e-mail: zulyaevan@mail.ru.

В последние годы все больше проявляется интерес к проблеме оценки неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства (ЛС) в периоперационном периоде [1—3]. Особое место среди них занимают реакции гиперчувствительности (РГ), возникающие в течение часа после введения ЛС (РГЛС), протекающие по типу анафилаксии с системными, угрожающими жизни проявлениями. Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что частота анафилаксии в периоперационном периоде вследствие общей анестезии варьирует по разным данным от 1 случая на 5000 до 1 случая на 20 000 с показателем смертности 6% [2, 4]. В последние годы представлены доказательства того, что около половины РГЛС, возникающих во время анестезии, являются иммунологически опосредованными и протекают преимущественно по IgE-зависимому ме-

ханизму [3]. По данным зарубежной литературы, большинство случаев анафилаксии в анестезиологии связано с миорелаксантами [2, 3]. Примерно 15% РГ в периоперационном периоде могут быть связаны с использованием латекса и латексодержащих изделий, препаратов для наркоза и антибиотиков. При этом частота реакций на антибиотики за последние 10 лет увеличилась в 8 раз [2]. Доступные лабораторные методы исследования *in vitro*, достоверно подтверждающие иммунологический характер РГ в периоперационном периоде и позволяющие определить "виновное" ЛС, до настоящего времени не разработаны. Исследование уровня триптазы и гистамина (менее информативный метод) в новейших клинических рекомендациях World Allergy Organisation и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по анафилактическому шоку рассматри-

вается как дополнительный метод для подтверждения анафилаксии [3, 5, 6]. Наиболее достоверным диагностическим методом определения причины РГЛС считаются тесты *in vivo*, к которым относятся тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) по А.Д. Адо, кожные, подъязычные, провокационные дозирующие тесты [3, 7]. Протоколы тестов *in vivo* к настоящему времени разработаны не для всех ЛС. Тесты *in vivo*, как правило, оцениваются на основании возникновения местных или системных реакций, которые являются критерием положительного результата тестирования. Местные реакции определяются как отек, зуд, папула, гиперемия на коже или слизистой подъязычной области в зависимости от способа введения ЛС. К системным реакциям относятся ангиоотеки, крапивница, респираторные проявления, чихание, кашель, бронхоспазм, снижение ОФВ₁ на 200 мл и более или на 12% и более по сравнению с исходным, снижение артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. от исходного. Результат теста считается отрицательным при отсутствии местных и системных реакций в течение часа (для РГЛС немедленного типа) и в течение 72 ч (для замедленных РГЛС) [7—13]. Проведение провокационных тестов с некоторыми медикаментами (например, с опиатами,

средствами для наркоза, миорелаксантами) ограничено ввиду фармакологического действия тестируемых препаратов: прямого гистаминолиберирующего эффекта, психотропного и наркотического действия, гипотензивного действия. На основании предложенных ранее и введенных в клиническую практику методов нами составлен алгоритм последовательного аллергологического тестирования с целью верификации рисков РГЛС в периоперационном периоде.

Целью данного исследования являлась разработка алгоритма верификации рисков РГЛС в периоперационном периоде. Для достижения указанной цели было необходимо определить критерии отбора здоровых добровольцев для проведения обследования в соответствии с разработанным алгоритмом с целью оценки ложноположительных результатов тестов и реакций неспецифической гистаминолиберации, а также определить концентрации рабочих растворов, методику проведения аллергологического тестирования с ЛС.

Нами была сформирована группа из 20 здоровых добровольцев (3 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 22 до 64 лет для проведения исследования. Критерии отбора здоровых добровольцев и методы обследования, использовавшиеся для включения в исследование,

Схема 1

Критерии отбора здоровых добровольцев и методы обследования, использовавшиеся для включения в исследование

<p>Определение отсутствия клинических проявлений атопии и гиперчувствительности к ЛС в анамнезе</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Сбор аллергологического анамнеза с помощью специализированного опросника [16] • Анализ медицинской документации (амбулаторной карты, форма №025у)
<p>Верификация отсутствия острых и хронических инфекционных, соматических заболеваний, операций и травм в анамнезе, медикаментозной терапии на момент исследования, отсутствие гипотиреоза и нарушения углеводного обмена</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Анализ медицинской документации (амбулаторной карты, форма №025у) • Физикальное обследование • Лабораторное обследование: клинический анализ крови; анализ мочи (определение цвета, плотности, количества белка), исследование мочевого осадка (эритроцитов, лейкоцитов, бактерий); биохимический анализ крови (определение общего белка, креатинина, холестерина, общего билирубина, трансаминаз (АсАТ, АлАТ), глюкозы, калия, натрия; альфа-амилазы); определение скорости клубочковой фильтрации, содержания гликированного гемоглобина, уровня ТТГ; коагулограмма; копрограмма • Инструментальное обследование: ЭКГ (исключение нарушений ритма и проводимости, определение длительности комплекса QRS)
<p>Верификация отсутствия вентиляционных нарушений, сатурации кислорода в крови</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Спирометрия и пневмотахография (оценка исходных уровней ОФВ₁ и ПСВ) • Капнография • Пульсоксиметрия
<p>Верификация наличия зубов, отсутствие воспалительного процесса в ротовой полости</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация врача стоматолога, при необходимости – ортопантограмма
<p>Верификация коммуникативной состоятельности и отсутствие когнитивно-мнестических расстройств</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация врача психиатра

представлены на схеме 1. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Составлен протокол аллергологического обследования и последовательный алгоритм для верификации рисков РГЛС в периоперационном периоде. Спектр медикаментов для соответствующих тестов представлен на схемах 2 и 3.

Методики проведения аллергологического тестирования

А. ТТЕЭЛ по Адо и сублингвальный тест проведены и оценены по стандартной методике [4].

Б. Провокационный дозирующий тест. Методика предусматривала последовательное введение малых доз, начиная с 1/1000—1/4 терапевтической дозы соответственно, с последующим 2—10-кратным увеличением количества вводимого препарата с интервалом 30 мин—3 ч до средней терапевтической дозы ЛС [3, 6, 9—12]. Среднюю терапевтическую дозу ЛС определяли согласно инструкции по применению соответствующего препарата. Тестирование всегда начинали с введения плацебо — 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. При отсутствии реакции на плацебо тестирование продолжали с приготовленными *ex tempore* растворами ЛС. Последовательность, способ введения и дозы ЛС представлены на схеме 4. После оценки физикального статуса перед тестированием методом венепункции осуществляли венозный доступ для оказания экстренной помощи в случае развития РГЛС во время обследования и проводили инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После теста — наблюдение в течение 2 ч. На следующий день — врачебный осмотр. Результат теста считался отрицательным, если в течение 24 ч после введения терапевтической дозы тестируемого ЛС у пациента не было выявлено симптомов РГ.

В. Измерение уровня триптазы осуществляли методом иммунофлуоресцентного анализа (CAP System, Pharmacia Diagnostic AB, Uppsala, Швеция). Значимым считалось увеличение базового уровня триптазы выше 11,4 нг/мл [14].

Г. Оценка эозинофилии в мазке-отпечатке со слизистой полости носа.

При передней риноскопии стекло размером 0,5 × 10 см прикладывали к нижней носовой раковине, после чего фиксировали высушиванием и окрашивали раствором азур-эозина по методу Романовского (Лилли Р., 1969). Значимое содержание эозинофилов при микроскопии в мазке из носа более 10% [7].

Д. Prick-тест со стандартизированным аллергеном латекса (Alyostal, Stallergenes SA, Antony, Франция) проводили и оценивали согласно инструкции [15].

Е. Постановка кожных тестов с ЛС. При постановке аппликационного теста раствор тестируемого ЛС, эмульгированный в ланолиново-вазелиновой основе, приготовленной *ex tempore* (пропись: Lanolini a/h 1,0, Vaselini ad 10,0) накладывали на предварительно обработанную 70% спиртом кожу спины. Эмульсию накрывали прозрачной полупроницаемой полиуретановой пленочной повязкой (Tegaderm™, 3М™), фиксировали лейкопластырем (Omnifix™, Hartmann). Оценку теста проводили через 24 и 48 ч [7].

Prick-тесты и внутрикожные тесты проводили и оценивали по стандартной методике, предложенной А.Д. Адо в 1969 г. [16].

Определение концентраций рабочих растворов ЛС для проведения кожных тестов

Всем 20 здоровым добровольцам проводили кожные тесты (аппликационные, prick- и внутрикожные) с суксаметониумом, атрокуриумом, пипекурониумом, фентанилом, морфином, тримеперидином, пропофолом, кетамином, мидазоламом, амидотризоатом, йодиксанолом, йопромидом, ванкомицином, гепарином, реополиглюкином, повидон йодом. Тесты проводили, начиная с разведения жидких форм ЛС 1:10 000, при получении отрицательного результата концентрацию тестируемых растворов увеличивали в 10 раз и достигали в итоге концентрации раствора коммерческой формы препарата. Для разведения использовали стерильный 0,9% раствор натрия хлорида. Рабочие растворы были приготовлены *ex tempore* стерильно. При получении положительного результата теста дальнейшее повышение дозы тестирующего раствора не проводилось и предыдущая считалась максимальной. В качестве действующей кон-

Схема 2

Методы аллергологического обследования и спектр лекарственных средств для соответствующих тестов

<p>ТТЕЭЛ по Адо Сублингвальный тест</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики: цефтриаксон и цефазолин, амоксициллина клавуланат, ципрофлоксацин, пefлоксацин, левофлоксацин, имипенем • Местные анестетики: новокаин, лидокаин, ропивакаин, бупивакаин • НПВС: кеторолак, кетопрофен, диклофенак, метамизол натрия, парацетамол
<p>Prick-тест</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартизированный аллерген латекса
<p>Аппликационный тест Prick-тест Внутрикожный тест</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Миорелаксанты: суксаметониум, атрокуриум, пипекурониум • Средства для наркоза: фентанил, мидазолам, тримеперидин, пропофолом, кетамин • Рентгеноконтрастные средства: амидотризоат, йодиксанол, йопромид • Ванкомицин • Гепарин • Антисептики: повидон йод, хлоргексидин
<p>Провокационный тест</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики: цефтриаксон и цефазолин, амоксициллина клавуланат, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, имипенем, ванкомицин • Местные анестетики: новокаин, лидокаин, ропивакаин, бупивакаин • НПВС: кеторолак, кетопрофен, диклофенак, метамизол натрия, парацетамол

центрации итоговых рабочих растворов для проведения тестирования выбирали растворы с максимальной действующей концентрацией, не вызвавшей местной реакции ни у одного здорового добровольца при соответствующем способе введения.

Апробация разработанного алгоритма верификации рисков РГЛС

Разработанный алгоритм, представленный на схеме 3, протестировали на добровольцах с целью исключения ложноположительных результатов. Тестировались все препараты, представленные на схеме 2. Дозирующие провокационные тесты проводили согласно схеме 4. Тест с каждым ЛС проводили в один день. Последовательное исполнение алгоритма проводили по правилу "достижения успеха": тестирование прекращали, если на соответствующем этапе исследования получали положительный результат (т. е. наличие реакции); со следующим ЛС возможно было продолжение тестирования не ранее чем через 7 дней.

В качестве косвенных признаков системных и местных реакций в дополнение к физикальным методам диагностики для оценки дозирующих провокационных тестов определяли изменение базового уровня сывороточной триптазы (перед тестированием и через 1 ч

после введения терапевтической дозы каждого ЛС) и эозинофилии крови и назального секрета (перед тестированием и через 6 ч после введения терапевтической дозы ЛС).

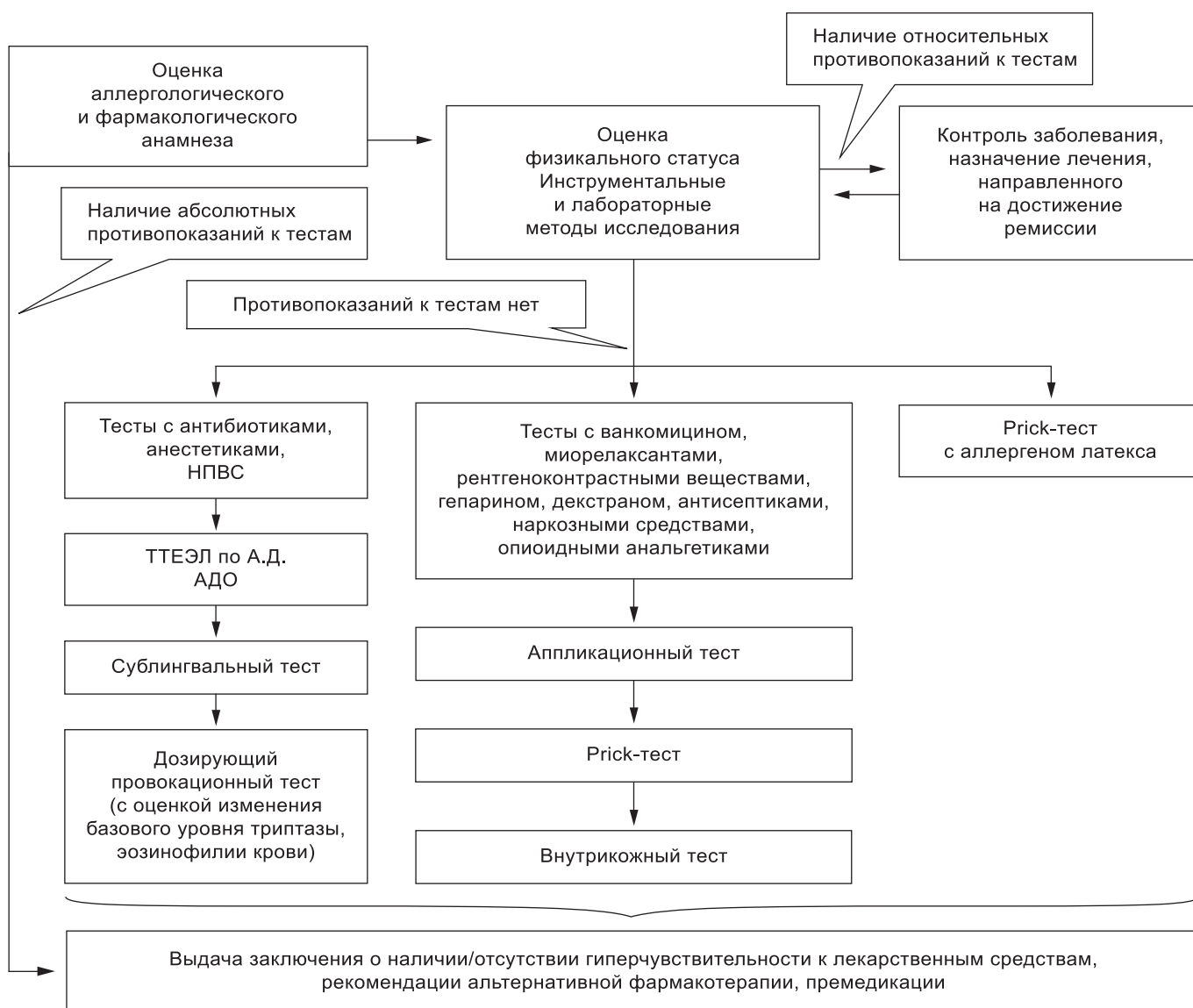
Полученные результаты подвергли статистическому анализу с использованием непараметрических методов. Наличие различий между спонтанными значениями относительной эозинофилии крови и назального секрета, базового уровня сывороточной триптазы и значениями соответствующих показателей после проведения провокационных тестов с каждым ЛС проверяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Таким образом, был сформирован алгоритм определения риска РГЛС в периоперационном периоде, включающий последовательное применение методов физикального, лабораторного, инструментального и аллергологического обследования, представленный на схеме 3. Определены критерии отбора и сформированы группы здоровых добровольцев, для отработки применения алгоритма.

В результате тестирования здоровых добровольцев подобраны максимальные концентрации ЛС для проведения кожных тестов, не вызывающие местных реакций у здоровых добровольцев. Особенностью тестирования наркотических веществ и психотропных средств является

Алгоритм диагностики РГЛС в периоперационном периоде

Схема 3



ся контроль использования и списания единицы учета, которой является ампула лекарственного препарата. В связи с этим протоколы тестирования должны включать учет объема и расчетной массы использованного сухого вещества и остаток, направляемый на специальную утилизацию [17]. Концентрации использованных рабочих растворов и расчетные массы сухого вещества в рабочих растворах указаны в таблице.

Все результаты тестов с антибиотиками, местными анестетиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (ТТЕЭЛ, сублингвальный тест и провокационный тест) в группе здоровых добровольцев были отрицательными. Системных и местных реакций во время тестирования здоровых добровольцев не было. Повышение базового уровня триптазы через 1 ч и изменение уровня спонтанной эозинофилии назального секрета, эозинофилии периферической крови через 6 ч после провокационного дозирующего теста с каждым ЛС оказались статистически незначимыми. Полученные результаты говорят о том, что во время тестирования ложноположительных результатов, а также клинических проявлений неспецифической гистаминолиберации не зафиксировано.

В настоящем исследовании все результаты тестов диагностического протокола у здоровых добровольцев были отрицательными, что косвенно свидетельствует о специфичности. Степень чувствительности протокола требует дальнейшего изучения в группе пациентов с риском РГЛС.

Для выявления пациентов с риском РГЛС в периоперационном периоде мы рекомендуем использовать специализированный опросник [18]. Порядок проведения аллергологического обследования определяет врач аллерголог-иммунолог после оценки аллергологического анамнеза, результатов специализированного опросника, а также исключения противопоказаний к проведению тестов *in vivo*. Больным с наличием obstructивных заболеваний легких тесты необходимо проводить, убедившись в стабильности вентиляционных показателей, а больным бронхиальной астмой — при $ОФВ_1$ более 70% от должного. Физикальный осмотр перед тестированием должен включать осмотр ротовой полости, а также выявление факторов, влияющих на реактивность кожи, таких как гипотиреоз, использование антигистаминных препаратов, системных и местных глюкокортикостероидов. Следует тщательно

Схема 4

Протоколы провокационных дозирующих тестов

Цефтриаксон Цефазолин в/м с интервалами 1 ч	2 мг/мл 10 мл	20 мг/мл 10 мл	200 мг/мл 10 мл
Имипенем/циластатин в/м с интервалами 1 ч	5 мг	50 мг	500 мг
Амоксициллин внутри с интервалами 3 ч	5 мг	50 мг	500 мг
Ципрофлоксацин внутри с интервалами 3 ч	2 мг	20 мг	200 мг
Левифлоксацин внутри с интервалами 3 ч	5 мг	50 мг	500 мг
Пефлоксацин внутри с интервалами 3 ч	4 мг	40 мг	400 мг
Диклофенак внутри с интервалами 3 ч	12,5 мг	25 мг	50 мг
Кеторолак внутри с интервалами 3 ч	2,5 мг	5 мг	10 мг
Кетопрофен внутри с интервалами 3 ч	25 мг	50 мг	100 мг
Метамизол натрия, парацетамол внутри с интервалами 3 ч	125 мг	250 мг	500 мг
Новокаин, лидокаин, бупивакаин, мепивакаин п/к с интервалами 30 мин	20 мг/мл 0,1 мл	20 мг/мл 0,5 мл	20 мг/мл 1 мл

выбирать места для проведения кожных тестов (на разгибательной поверхности предплечий или на спине). Необходимо обращать внимание на прием пациентом некоторых препаратов. Так, прием антидепрессантов из класса ингибиторов моноаминоксидазы может потенцировать неконтролируемую гипотензию при развитии анафилаксии и низкую эффективность адреномиметиков. В случае использования бета-адреноблокаторов необходимо учитывать риск астматического статуса при развитии анафилаксии у больных бронхиальной астмой. В таких случаях следует оценить риск проведения тестов *in vivo*. При наличии абсолютных показаний осуществлять тщательный мониторинг во время проведения тестов. Наличие у пациента эпилепсии без базисной противосудорожной терапии является противопоказанием для проведения тестов *in vivo*, так как приступ эпилепсии может маскировать системную реакцию, а в случае истинной реакции привести к рефрактерной анафилаксии. Возможность адекватного диалога между пациентом и врачом позволяет своевременно определить появление местных и системных реакций. Наличие психического заболевания у пациента без соответствующей коррекции является фактором, ограничивающим исполнение алгоритма аллергологического обследования. Для снижения рисков анафилаксии во время проведения тестов мы рекомендуем тщательное выполнение диагностического протокола, включая оценку эозинофилии крови и на-

Концентрация рабочих растворов и расчетные массы сухих веществ ЛС для кожных тестов

Название официального лекарственного средства на латинском языке	Концен- трация официаль- ного раство- ра, мг/мл	Расчетная масса сухого вещества, мг	Patch-тест			Risk-тест			Внутрикожный тест					
			разбав- ление офици- ального раствора	концен- трация рабо- чего раство- ра, мг/мл	объем раствора для теста, мл	расчетная масса сухого вещества в растворе для теста, мг	разбав- ление офици- ального раствора	концен- трация рабо- чего раство- ра, мг/мл	объем раствора для теста, мл	расчетная масса сухого вещества в растворе для теста, мг	разбав- ление офици- ального раствора	концен- трация рабо- чего раство- ра, мг/мл	объем раствора для теста, мл	расчетная масса сухого вещества в растворе для теста, мг
Sol. Atrocurii 1% 2,5 ml	10	25	—	10	0,02	0,2	—	10	0,02	0,2	1/100	0,1	0,02	0,002
Sol. Suxamethonii 2% 5 ml	20	100	1/10	2	0,02	0,04	1/10	2	0,02	0,04	1/100	0,2	0,02	0,004
Sol. Pipecuronii 0,2% 2 ml	2	4	—	2	0,02	0,04	—	2	0,02	0,04	1/100	0,02	0,02	0,0004
Em. Propofoli 1% 50 ml	10	500	—	10	0,02	0,2	—	10	0,02	0,2	1/10	1	0,02	0,2
Sol. Macdazolamo 0,5% 1 ml	50	5	—	50	0,02	0,1	—	50	0,02	0,1	1/10	5	0,02	0,01
Sol. Ketamini 5% 2 ml	10	100	—	10	0,02	0,1	—	10	0,02	0,1	1/10	1	0,02	0,01
Sol. Phentanyli 0,005% 2 ml	0,05	0,1	—	0,05	0,02	0,001	—	0,05	0,02	0,001	1/10	5	0,02	0,0001
Sol. Morphini 1% 1 ml	10	10	1/10	1	0,02	0,02	1/10	1	0,02	0,02	1/1000	0,01	0,02	0,00002
Sol. Povidon-iodi 10% 30 ml	100	3000	—	100	0,02	2	—	100	0,02	2	1/10	0,01	0,02	0,0002
Pulv. Vancomycini 0,5 g	50	500	1/100	0,5	0,02	0,01	1/100	0,5	0,02	0,01	1/1000	0,05	0,02	0,001
So. Sodii amidotriazoatis 76% 20 ml	760	15200	—	760	0,02	15,2	—	760	0,02	15,2	1/10	76	0,02	1,52
Sol. Iodixanoli 32% 20 ml	320	6400	—	320	0,02	6,4	—	320	0,02	6,4	1/10	32	0,02	0,64
Sol. Iopromidi 37% 30 ml	370	1110	—	370	0,02	4,7	—	370	0,02	7,4	1/10	37	0,02	0,74

Примечание. Прочерк — неразведенный раствор.

зального секрета, базового уровня триптазы как маркеров активности аллергического процесса. В случае появления системной реакции определение эозинофилии и триптазы следует реализовать для диагностики РГЛС в перипериационном периоде. Проведение провокационных тестов предусматривает использование мониторингового оборудования и возможность осуществления реанимационных мероприятий, что требует от врача аллерголога-иммунолога владения методами сердечно-легочной реанимации, интубации и проведения ИВЛ. Следует отметить, что для некоторых ЛС в инструкциях предусмотрены различные этапы определения рисков нежелательных реакций (например, для реополиглукина). Предложенные методы оценки рисков осуществляются и оцениваются самостоятельно лечащим врачом вне зависимости от проведенного протокола аллергологического тестирования.

Окончательный результат тестирования значительно уменьшает риск РГЛС, но не исключает его полностью. В некоторых случаях дополнительно требуется премедикация. Кроме того, предложенный алгоритм обследования в полном объеме может быть выполнен только перед плановой операцией, заблаговременно. В случае экстренных операций, невозможности консультации аллерголога-иммунолога и выполнения протокола аллергологического обследования оказывается анестезиологическое пособие при возможности с исключением препаратов, дающих эффект прямой гистаминолиберации (миорелаксантов, опиоидных анальгетиков, рентгеноконтрастных средств, антибиотиков), а также с проведением премедикации. С целью снижения риска неиммунологических РГЛС может быть эффективным предварительное назначение антигистаминных препаратов (раствор клемастина 2 мг) и кортикостероидов (раствор преднизолона от 25 до 50 мг) за 24, 12 и 1 ч до планового оперативного вмешательства. В случае экстренных операций рекомендуются внутривенные инфузии раствора преднизолона в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, раствора клемастина 2 мг, дополнительно при наличии обструктивного заболевания легких — ингаляция 0,4 мг салбутамола и 1 мг будесонида, хотя объективных данных, свидетельствующих об эффективности премедикации для снижения риска РГЛС, на сегодняшний день недостаточно [1, 3]. Коллективное при принятии решений и тесное сотрудничество хирургов, анестезиологов и аллергологов-иммунологов позволяют избежать осложнений и определить индивидуальный алгоритм фармакотерапии. Любое осложнение медикаментозной терапии должно быть проанализировано с целью снижения рисков повторных реакций, должна быть определена причинно-следственная связь применения ЛС и возникшей реакции. Для специфического определения рисков РГЛС в перипериационном периоде в условиях специализированного кабинета мы рекомендуем использовать разработанный алгоритм, включающий тесты *in vivo*. Для верификации острых РГЛС в перипериационном периоде мы рекомендуем исследование триптазы (сразу после возникновения симптомов РГЛС и спустя 24 ч) и эозинофилии крови (через 6 ч после возникновения симптомов реакции).

- Manfredi G., Pezzuto F., Balestrini A. et al. Perioperative Anaphylactic Risk Score For Risk-Oriented Premedication. *Transl. Med. Uni Sa*. 2013; 7 (3): 12—7.
- Axon A.D. Anaphylaxis and anaesthesia — all clear now? *Br. J. of Anaesth*. 2004; 93 (4): 501—4.
- 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; 21 (6): 442—53.
- Адо А.Д., Порошина Ю.А., Лусс Л.В. и др. Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *ин виво* (ТТЕЭЛ) для специфической диагностики лекарственной аллергии (методические рекомендации). Москва; 1986.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Федеральные клинические рекомендации по аллергологии. М.: Фармус-принт; 2014.
- Simons F.E., Arduoso L.R., Bilò M.B. et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ. J*. 2011; 4 (2): 13—37.
- Хайтов Р.М. Клиническая аллергология. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
- Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854—63.
- Chaudhry T., Hissaria P., Wiese M. et al. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern. Med. J*. 2012; 42 (6): 665—71.
- Gollapudi R.R., Teirstein P.S., Stevenson D.D., Simon R.A. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *J. A. M. A*. 2004; 292: 3017—23.
- Messaad D., Sahla H., Benahmed S. et al. Drug Provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann. Inter. Med*. 2004; 140: 1001—06.
- Schatz M. Adverse reactions to local anesthetics. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 1992; 12: 585—609.
- Solensky R., Khan D.A. et al. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 259—73.
- UniCAP Tryptase Fluoro Enzyme Immunoassay. Instruction Manual, Pharmacia and UpJohn, Uppsala, Sweden; 2001.
- Turjanmaa K., Alenius H., Mäkinen-Kiljunen S. et al. Natural rubber allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1995; 93: 259—68.
- Адо А.Д. Применение аллергенов неинфекционного происхождения для специфической диагностики и десенсибилизации больных аллергическими заболеваниями. Москва; 1969.
- Федеральный закон № 3 от 8 января 1998 (в ред. от 25.11.2013 N 317-ФЗ, с изм., внесенными от 04.06.2014 № 145-ФЗ) "О наркотических средствах и психотропных веществах". Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=154942&req=doc>.
- Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Цывкина Е.А. Оценка риска реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам в периоперационном периоде с помощью специализированного опросника. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 4: 18—25.
- Manfredi G., Pezzuto F., Balestrini A. et al. Perioperative Anaphylactic Risk Score For Risk-Oriented Premedication. *Transl. Med. Uni Sa*. 2013; 7 (3): 12—7.
- Axon A.D. Anaphylaxis and anaesthesia — all clear now? *Br. J. of Anaesth*. 2004; 93 (4): 501—4.
- 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; 21 (6): 442—53.
- Ado A.D., Poroshina Yu.A., Luss L.V. et al. *Test braking natural emigration of leukocytes in vivo (TEAL) for specific diagnosis of drug Allergy (methodical recommendations)*. Moscow; 1986. (in Russian)
- Khaitov R.M., Il'ina N.I. *Federal Guidelines for Allergology [Federal'nye Klinicheskie Rekomendatsii po Allergologii]*. Moscow: Farmus-print, 2014. (in Russian)
- Simons F.E., Arduoso L.R., Bilò M.B. et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ. J*. 2011; 4 (2): 13—37.
- Khaitov R.M. *Clinical Allergology [Klinicheskaya Allergologiya]*. Moscow: MEDpress-inform; 2002. (in Russian)
- Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854—63.
- Chaudhry T., Hissaria P., Wiese M. et al. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern. Med. J*. 2012; 42 (6): 665—71.
- Gollapudi R.R., Teirstein P.S., Stevenson D.D., Simon R.A. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *J. A. M. A*. 2004; 292: 3017—23.
- Messaad D., Sahla H., Benahmed S. et al. Drug Provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann. Inter. Med*. 2004; 140: 1001—06.
- Schatz M. Adverse reactions to local anesthetics. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 1992; 12: 585—609.
- Solensky R., Khan D.A. et al. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 259—73.
- UniCAP Tryptase Fluoro Enzyme Immunoassay. Instruction Manual, Pharmacia and UpJohn, Uppsala, Sweden; 2001.
- Turjanmaa K., Alenius H., Mäkinen-Kiljunen S. et al. Natural rubber allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1995; 93: 259—68.
- Ado A.D. *The Application of the Allergens of Infectious Origin for Specific Diagnosis and Desensitization of Patients with Allergic Diseases [Tranchn]*. Moscow; 1969. (in Russian)
- Federal law No. 3 of January 8, 1998 (as amended on 25.11.2013 N 317-FZ, as amended., made from 04.06.2014 N 145-FZ) "On narcotic drugs and psychotropic substances". Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=154942&req=doc>. (in Russian)
- Zhukova D.G., Fedenko E.S., Yudin A.A., Tsyvkina E.A. The questionnaire for perioperative drug anaphylactic risk assessment. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*. 2014; 4: 18—25. (in Russian)

Поступила (received) 07.12.14