Анестезиология и реаниматология
2019, №6, с. 39-44
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906139

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2019, №6, pp. 39-44
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906139

# Факторы риска развития реакций гиперчувствительности немедленного типа у пациентов кардиохирургического профиля

© Н.В. МЕНЬШИХ, Б.А. АКСЕЛЬРОД, А.В. ГОНЧАРОВА, Д.И. ВАЧНАДЗЕ

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования** — выявить факторы риска развития реакций гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) и определить степень влияния каждого из них на вероятность возникновения РГНТ в интраоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля.

**Материал и методы.** В исследование включены 740 пациентов кардиохирургического профиля, прооперированных в условиях общей анестезии. РГНТ перенесли 53 пациента, 687 составили группу контроля. Всего оценивали 37 факторов, которые рассматривали как потенциальные предикторы. Для построения модели прогноза развития РГНТ во время операции применяли логистическую регрессию с расчетом отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и уровня значимости (*p*) для каждого исследуемого фактора. Исследуемые факторы считали факторами риска развития РГНТ при $p<0,05$. Для количественных факторов риска определяли оптимальный порог с помощью ROC-анализа с расчетом чувствительности, специфичности и уровня значимости. У 570 пациентов провели анализ начальной концентрации общего иммуноглобулина Е (IgE) для оценки возможности использования значения IgE антител как предиктора интраоперационного развития РГНТ.

**Результаты.** Факторами, повышающими вероятность развития РГНТ, являются отягощенный аллергологический анамнез (ОШ 2,96; 95% ДИ от 1,68 до 5,23; $p=0,00019$), в частности реакции гиперчувствительности к пищевым продуктам (ОШ 4,61; 95% ДИ от 1,74 до 12,18; $p=0,0021$), лекарственным препаратам (ОШ 3,68; 95% ДИ от 1,99 до 6,78; $p=0,000035$), а также гемотрансфузии в анамнезе (ОШ 3,74; 95% ДИ от 1,18 до 11,79; p=0,025), уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л после вводной анестезии или увеличение этого метаболита более чем на 1 ммоль/л относительно дооперационного значения ($p<0,05$), интраоперационное применение инсулина (ОШ 2,78; 95% ДИ от 1,53 до 5,06; $p=0,00082$). Связи повышенного уровня IgE антител и других факторов, проанализированных в исследовании, с возникновением РГНТ не обнаружено, как и с другими факторами, проанализированными в исследовании.

**Выводы.** Факторами риска развития РГНТ в интраоперационном периоде являются любая лекарственная (на местные анестетики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и прочее) или пищевая аллергия, гемотрансфузии в анамнезе и уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л после вводной анестезии или увеличение этого метаболита более чем на 1 ммоль/л относительно дооперационного значения.

*Ключевые слова: реакции гиперчувствительности немедленного типа, анафилаксия, аллергические реакции, факторы риска, общая анестезия, интраоперационный период.*

**Информация об авторах:**
Меньших Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-7597-6057
Аксельрод Б.А. — https://orcid.org/0000-0002-4434-3123
Гончарова А.В. — https://orcid.org/0000-0003-1414-8500
Вачнадзе Д.И. — https://orcid.org/0000-0003-0482-3795

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Меньших Н.В., Аксельрод Б.А., Гончарова А.В., Вачнадзе Д.И. Факторы риска развития реакций гиперчувствительности немедленного типа у пациентов кардиохирургического профиля. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;6:39-44. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906139

# Risk factors of intraoperative immediate hypersensitivity reactions in cardiac surgery

© N.V. MENSHIKH, B.A. AKSELROD, A.V. GONCHAROVA, D.I. VACHNADZE

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

**ABSTRACT**

**Objective.** To identify risk factors of immediate hypersensitivity reactions and analyze significance of each of these factors in intraoperative immediate hypersensitivity reactions in cardiac surgery.

**Material and methods**. The study included 740 patients who underwent cardiac surgery under general anesthesia. Immediate hypersensitivity reactions occurred in 53 patients. Control group consisted of 687 patients. We evaluated 37 factors, which were considered as potential predictors. Logistic regression was used with calculation of odds ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI) and significance level (p) for each factor to determine the prediction model of the development of immediate hypersensitivity reactions. These factors were considered as predictors of immediate hypersensitivity reactions at p-value <0.05. Sensitivity,

**Автор, ответственный за переписку:** Меньших Н.В. —
e-mail: nadezhda_menshih@mail.ru

**Corresponding author:** Menshikh N.V. —
e-mail: nadezhda_menshih@mail.ru

specificity and significance level were determined for quantitative variables using ROC analysis. Baseline concentration of total immunoglobulin E (IgE) was analyzed in 570 patients to determine predictive value of this parameter for intraoperative immediate hypersensitivity reactions.

**Results.** Risk factors of immediate hypersensitivity reactions are previous allergic events (OR 2.96 (1.68—5.23), $p$=0.00019), in particular hypersensitivity reactions to food products (OR 4.61 (1.74—12.18), $p$=0.0021), drugs (OR 3,68; 95% (1,99—6.78); $p$=0.000035), previous transfusion (OR 3.74 (1.18—11.79), $p$=0.025), glycemia over 6.2 mmol/l after induction of anesthesia or augmentation of this value by more than 1 mmol/l relative to the preoperative value ($p$<0.05), intraoperative use of insulin (OR 2.78 (1.53—5.06); $p$=0.00082). No association of elevated levels of IgE antibodies and other factors analyzed in the study with the occurrence of immediate hypersensitivity reactions was found. The same is true for other factors.

**Conclusion.** Risk factors of intraoperative immediate hypersensitivity reactions are any previous drug (local anesthetics, antibiotics, NSAIDs, etc.) or food allergy, previous transfusions and glycemia over 6.2 mmol/l after induction of anesthesia or an increase in this metabolite of more than 1 mmol/l relative to the preoperative value.

*Keywords: immediate hypersensitivity reactions, anaphylaxis, allergic reactions, risk factors, general anesthesia, intraoperative period.*

**Information about authors:**
Menshikh N.V. — https://orcid.org/0000-0001-7597-6057
Akselrod B.A. — https://orcid.org/0000-0002-4434-3123
Goncharova A.V. — https://orcid.org/0000-0003-1414-8500
Vachnadze D.I. — https://orcid.org/0000-0003-0482-3795

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Menshikh NV, Akselrod BA, Goncharova AV, Vachnadze DI. Risk factors of intraoperative immediate hypersensitivity reactions in cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019;6:39-44. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906139

Врачи анестезиологи-реаниматологи совместно с аллергологами уделяют большое внимание проблеме реакций гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) в периоперационном периоде [1—6]. РГНТ относятся к непредсказуемым, дозонезависимым, нежелательным реакциям на лекарственные препараты и связаны с иммунологической восприимчивостью пациента и/или генетическими факторами [7, 8]. Вне зависимости от механизма развития (аллергические или неаллергические) РГНТ сопровождаются сходной клинической картиной, тактика их лечения одинакова и зависит от степени тяжести реакции [9, 10].

Основной проблемой для анестезиологов являются РГНТ, возникающие в интраоперационном периоде, протекающие по типу анафилаксии с тяжелыми, жизнеугрожающими, генерализованными или системными проявлениями, которые быстро развиваются и при несвоевременных диагностике и лечении могут привести к смерти [10]. Частота тяжелых РГНТ во время общей анестезии колеблется от 0,03 до 0,29%, смертность пациентов, перенесших анафилаксию, составляет 6—9% [2, 3, 11, 12].

У пациентов кардиохирургического профиля анестезиологическое пособие сопряжено с необходимостью использования различных препаратов, которые связаны с потенциально высоким риском развития РГНТ (гепарин, протамин, компоненты крови и др.). Кроме того, искусственное кровообращение (ИК) неизбежно сопровождается явлениями системного воспалительного ответа, вызванного активацией иммунной системы при контакте крови с контуром аппарата ИК [13]. В связи с этим проблема РГНТ в кардиохирургии особенно актуальна.

Несмотря на достаточное число исследований в области оценки риска развития подобных реакций, нет единого мнения о факторах, повышающих вероятность возникновения РГНТ. Подобная ситуация может быть обусловлена использованием различных протоколов анестезии, неоднородностью групп пациентов, входивших в анализ, трудностью диагностики РГНТ и другими факторами [1, 2, 4, 5].

Цель исследования — выявить факторы риска развития РГНТ и определить степень влияния каждого из них на вероятность возникновения РГНТ в интраоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля.

## Материал и методы

Для выявления факторов, влияющих на вероятность развития РГНТ, обследованы 740 пациентов кардиохирургического профиля, прооперированных в условиях общей анестезии в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». РГНТ перенесли 53 пациента, 687 составили группу контроля. В исследование вошли 516 (69,7%) мужчин и 224 (30,3%) женщины в возрасте 59,7±11,2 года. На работающем сердце проведено 31,2% операций ($n$=231), в условиях ИК — 68,8% ($n$=509). При выполнении работы использованы данные анамнеза пациентов, проанализированы имеющиеся выписки, изучены записи врачей стационара, данные осмотра анестезиолога, а также электронные анестезиологические карты. Для построения модели прогноза развития РГНТ во время операции применяли логистическую регрессию с расчетом отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и уровня значимости ($p$) для каждого исследуемого фактора. Исследуемые параметры считали предикторами развития РГНТ при $p$<0,05. Для количественных факторов риска определяли оптимальный порог с помощью ROC-анализа с расчетом чувствительности, специфичности и уровня значимости. Исследуемая бинарная переменная (РГНТ) имеет 2 значения: «да» (развитие РГНТ во время операции) и «нет» (отсутствие данного осложнения).

Определены факторы, которые рассматривали как потенциальные предикторы. Всего оценивали 37 параметров. Среди количественных факторов рассматривали: возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ) и уровень глюкозы в крови после индукции анестезии. Среди качественных факторов анализировали следующие: пол, аллергологиче-

ский анамнез, повторные операции, общие анестезии и гемотрансфузии в анамнезе, наличие сопутствующих заболеваний (сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, онкологических заболеваний с химиотерапевтическим лечением в анамнезе), постоянный прием β-адреноблокаторов и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), инсулинотерапию (в том числе применение нейтрального протамина Хагедорна — инсулина НПХ), курение, рентгеноконтрастные исследования, выполненные накануне (коронарная ангиография (КАГ) за 3 и менее дней до операции), сезонность (месяц, в который проводилось оперативное вмешательство), тип операции и применение ИК. Изучение аллергологического анамнеза включало анализ лекарственной аллергии, в частности на антибиотики, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), рентгеноконтрастные препараты и латекс; пищевой и бытовой аллергии; атопических заболеваний (атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита, хронической крапивницы и ангиоотеков); 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. У 570 пациентов иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access 2 («Beckman Coulter», США) проведен анализ исходной концентрации общего иммуноглобулина Е (IgE), референсные значения менее 100 МЕ/мл. У 5 пациентов в интраоперационном периоде зарегистрированы РГНТ, у 6 пациентов они были сомнительными. Контрольную группу составили 559 больных.

## Результаты

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа влияние пола, возраста, а также антропометрических данных на развитие РГНТ не выявлено **(табл. 1)**.

Не обнаружено влияния на развитие интраоперационных РГНТ выполненного оперативного вмешательства, использования ИК и сезонности ($p>0,05$). Нами выявлены факторы, повышающие вероятность развития РГНТ **(табл. 2)**.

Среди пациентов с пищевой аллергией в анамнезе ($n=35$) непереносимость нескольких пищевых продуктов отмечена в 34% случаев ($n=12$). Преобладали реакции гиперчувствительности на красные ягоды ($n=12$) и цитрусовые ($n=11$) ($p<0,05$), зафиксирована аллергия на мед ($n=7$), рыбу ($n=4$). Больных с аллергией на латекс, с хроническими ангиоотеками или крапивницей не было.

Не выявлена связь между вероятностью возникновения РГНТ и наличием в анамнезе тяжелых анафилактических реакций (III—IV степени тяжести), бытовой аллергии, непереносимости рентгеноконтрастных препаратов, наличием атопических заболеваний, а также постоянным приемом β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, КАГ накануне операции **(табл. 3)**.

В исследовании не выявлено влияния на возникновение РГНТ повторных оперативных вмешательств, общих анестезий в анамнезе, курения, сопутствующих заболеваний **(табл. 4)**.

Среди пациентов с СД, принимающих инсулины НПХ, РГНТ не зарегистрированы.

На основании проведенного анализа выявлено статистически значимое влияние уровня глюкозы после индукции анестезии на вероятность развития реакции гипер-

***Таблица 1.*** **Анализ влияния пола, возраста и антропометрических данных на вероятность развития реакций гиперчувствительности немедленного типа**

***Table 1.*** **Analysis of the role of gender, age and anthropometric data in development of immediate hypersensitivity reactions**

| Независимый фактор | M±σ | ОШ | 95% ДИ | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Мужской пол, *n* | 516 | 0,93 | От 0,49 до 1,74 | 0,82 |
| Возраст, годы | 59,7±11,2 | 0,99 | От 0,96 до 1,01 | 0,32 |
| Масса тела, кг | 82,6±14,9 | 0,99 | От 0,97 до 1,01 | 0,22 |
| Рост, м | 1,71±0,09 | 0,53 | От 0,03 до 11,15 | 0,68 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 28,2±4,5 | 0,96 | От 0,9 до 1,03 | 0,27 |

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела.

***Таблица 2.*** **Предикторы развития реакций гиперчувствительности немедленного типа**

***Table 2.*** **Predictors of immediate hypersensitivity reactions**

| Независимый фактор | Число наблюдений, *n* (%) | ОШ | 95% ДИ | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Отягощенный аллергологический анамнез | 184 (24,9) | 2,96 | От 1,68 до 5,23 | 0,00019 |
| Пищевая аллергия | 35 (4,7) | 4,61 | От 1,74 до 12,18 | 0,0021 |
| Лекарственная аллергия, в том числе на препараты: | 111 (15) | 3,68 | От 1,99 до 7,78 | 0,0035 |
| местные анестетики | 18 (2,4) | 5,26 | От 1,59 до 17,42 | 0,0066 |
| нестероидные противовоспалительные средства | 20 (2, 7) | 4,37 | От 1,36 до 14,08 | 0,0135 |
| антибиотики | 58 (7,8) | 2,54 | От 1,07 до 6,01 | 0,034 |
| Гемотрансфузии в анамнезе | 18 (2,4) | 3,74 | От 1,18 до 11,79 | 0,025 |
| Уровень глюкозы после индукции ⩾6,2 ммоль/л | 225 (30,4) | 3,03 | От 1,71 до 5,37 | 0,00015 |

***Таблица 3.*** **Факторы, не влияющие на вероятность возникновения реакций гиперчувствительности немедленного типа**
***Table 3.*** **Unreliable factors of immediate hypersensitivity reactions**

| Независимый фактор | ОШ | 95% ДИ | *p* |
|---|---|---|---|
| Анафилаксия в анамнезе (III—IV степени тяжести) | 1,25 | От 0,28 до 5,49 | 0,77 |
| Бытовая аллергия | 1,13 | От 0,26 до 4,94 | 0,87 |
| Бронхиальная астма | 1,13 | От 0,14 до 8,93 | 0,91 |
| Аллергический риноконъюнктивит | 1,47 | От 0,33 до 6,57 | 0,61 |
| Аллергия на рентгеноконтрастные препараты | 2,96 | От 0,82 до 10,76 | 0,099 |
| Прием β-адреноблокаторов | 0,74 | От 0,42 до 1,3 | 0,29 |
| Прием ингибиторов АПФ | 0,52 | От 0,25 до 1,09 | 0,084 |
| КАГ ⩽3дней назад | 1,29 | От 0,53 до 3,15 | 0,57 |

*Примечание.* АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; КАГ — коронарная ангиография.

***Таблица 4.*** **Отсутствие связи некоторых факторов с вероятностью развития реакций гиперчувствительности немедленного типа**
***Table 4.*** **No correlation of some factors with the risk of immediate hypersensitivity reactions**

| Независимый фактор | ОШ | 95% ДИ | *p* |
|---|---|---|---|
| Повторная операция | 1,22 | от 0,42 до 3,56 | 0,71 |
| Анестезия в анамнезе | 0,90 | от 0,68 до 1,2 | 0,49 |
| Сахарный диабет | 0,69 | от 0,30 до 1,56 | 0,37 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 1,49 | от 0,76 до 2,94 | 0,24 |
| Курение | 1,11 | от 0,59 до 2,09 | 0,74 |
| Хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания | 1,73 | от 0,78 до 3,84 | 0,18 |
| Онкологические заболевания/химиотерапия в анамнезе | 1,7 | от 0,58 до 5,03 | 0,34 |

***Таблица 5.*** **Результаты ROC-анализа изменения уровня глюкозы в крови**
***Table 5.*** **ROC-analysis of glycemia as a predictor of immediate hypersensitivity reactions**

| Независимый фактор | Пороговое значение | AUC | 95% ДИ | *p* | Se, % | Sp, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Изменение уровня глюкозы, ммоль/л | ⩾1,0 | 0,78 | От 0,7 до 0,86 | 0,00000138 | 59,2 | 88,9 |

*Примечание.* Se — чувствительность; Sp — специфичность.

чувствительности во время операции. Для обеспечения практической ценности этот предиктор, являющийся интервальной переменной, категоризирован.

У 358 пациентов определен уровень глюкозы в крови до операции и после вводной анестезии. В качестве независимой переменной 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 *p*, чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Результаты ROC-анализа представлены в **табл. 5**.

Используя полученное решающее правило, мы разделили всех пациентов на 2 группы: группу пациентов, у которых зарегистрировано изменение концентрацией глюкозы на ⩾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 зарегистрировано у 68 (19%) из 358 пациентов. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа показали, что вероятность развития РГНТ в 11,6 раза выше у пациентов с изменением уровня глюкозы более чем на 1,0 ммоль/л ($p<0,05$).

В связи с этим оценили интраоперационное применение инсулина как возможный фактор риска развития РГНТ. Анализ применения инсулина во время операции показал, что инсулинотерапия повышает вероятность развития РГНТ (ОШ 2,78; 95% ДИ от 1,53 до 5,06; $p=0,00082$). Теоретическая вероятность развития РГНТ при применении инсулина во время операции 73,5% (95% ДИ от 60,5 до 83,5%).

Для анализа двух этих факторов (концентрация глюкозы в крови и инсулинотерапия) пациентов разделили 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 (⩾6,2 ммоль/л). 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; 95% ДИ от 0,78 до 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, у которых инсулин во время операции не использовали ($n=328$). Применение инсулина у пациентов с нормальным уровнем глюкозы во время анестезии повышает вероятность возникновения РГНТ (ОШ 2,43; 95% ДИ от 1,04 до 5,67; $p=0,04$).

Проанализировали значение высокого уровня глюкозы на фоне применения инсулина, сравнивая вероятность возникновения РГНТ у пациентов с высоким уровнем глюкозы после индукции анестезии, которым применяли инсулин во время операции ($n$=147), и у пациентов с нормальным уровнем глюкозы после индукции анестезии, которым применяли инсулин ($n$=187). Высокий уровень глюкозы повышает вероятность возникновения РГНТ у пациентов, которым применяли инсулин во время операции (ОШ 2,5; 95% ДИ от 1,22 до 5,16; $p$=0,013).

Анализ уровня IgE показал, что минимальное значение IgE у исследуемых пациентов составило 0 МЕ/мл, максимальное 5638,2 МЕ/мл. Медиана уровня IgE у пациентов ($n$=559) контрольной группы 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 ($n$=6) с сомнительными реакциями — 24,59 (12,8; 57,2) МЕ/мл, различия между анализируемыми группами статистически незначимы ($p$=0,29).

У 3 из 5 пациентов группы с интраоперационными РГНТ уровень общего IgE превышал референсные значения, однако и у 162 (28,42%) из 570 пациентов контрольной группы отмечены повышенные уровни общего IgE ($p$=0,14).

## Обсуждение

По многочисленным данным литературы, основными факторами риска возникновения периоперационных РГНТ являются ранее перенесенная во время анестезии реакция гиперчувствительности и непереносимость лекарственных препаратов, использующихся в периоперационном периоде [2, 10, 14, 15]. В нашем исследовании всего у 0,3% пациентов отмечались РГНТ во время предыдущих оперативных вмешательств. Эти больные направлены на аллергологическое обследование и прооперированы без использования препаратов, к которым выявлена гиперчувствительность. Пристальное внимание анестезиологов к факторам риска в анамнезе пациентов позволило избежать развития РГНТ во время операции. Нами выявлена связь между любой гиперчувствительностью к лекарственным средствам и риском развития РГНТ во время анестезии, в частности большое влияние на вероятность возникновения РГНТ оказывает непереносимость местных анестетиков, антибиотиков и НПВС.

Многие авторы указывают, что пищевая аллергия на авокадо, киви, бананы, каштан увеличивает риск развития РГНТ [4, 15, 16]. В нашем исследовании не было пациентов с аллергией на эти продукты. Однако мы показали, что любая пищевая аллергия в анамнезе увеличивает вероятность возникновения интраоперационных РГНТ.

В источниках литературы нет единого мнения о влиянии атопических заболеваний на повышение риска периоперационных РГНТ [1, 2, 12, 14, 17 18]. В результате 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 перепончатокрылыми, пищевую аллергию и т.д.), перед оперативным вмешательством должны быть в плановом порядке консультированы врачом аллергологом-иммунологом [10, 16]. В практическом здравоохранении это далеко не всегда представляется возможным. Диагностика ограничена временны́ми сроками, а также тяжестью состояния пациента. Поэтому зачастую тактику ведения таких пациентов, включая анестезиологическое пособие и назначение премедикации, определяют врачи анестезиологи-реаниматологи и хирурги, что должно сопровождаться тщательным анализом 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, 19]. Этот факт может объяснять влияние гемотрансфузий в анамнезе у пациентов на повышение вероятности развития РГНТ, обнаруженное в нашем исследовании.

Повышение уровня общего IgE может указывать на развитие атопических заболеваний, а также может быть связано с другими причинами (наличие паразитарных, грибковых поражений, некоторых заболеваний крови), поэтому этот показатель обладает относительной информативностью [13]. 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 развития РГНТ является повышение концентрации глюкозы между дооперационным уровнем и значением этого метаболита после вводной анестезии. Одна из рабочих гипотез — возможная связь между РГНТ и применением инсулина. Имеются данные о том, что фактором риска развития РГНТ на протамин может быть использование у пациентов с СД протаминсодержащих инсулинов (инсулинов НПХ) [20—22]. Описывается наличие антипротаминовых IgE у пациентов, получающих инсулинотерапию НПХ. Именно эти антитела связывают с возникновением у больных данной группы РГНТ на протамин [23]. Однако в связи с тем, что среди пациентов с СД ($n$=9), у которых наблюдались РГНТ в нашем исследовании, 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 изначально нормальным уровнем глюкозы.

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

## Выводы

1. Отягощенный аллергологический анамнез повышает вероятность развития интраоперационных реакций гиперчувствительности немедленного типа у пациентов кардиохирургического профиля.

2. Наиболее важными факторами риска развития реакций гиперчувствительности немедленного типа являются реакции гиперчувствительности к пищевым продуктам, лекарственным препаратам (в частности, к местным анестетикам, антибиотикам и нестероидным противовоспалительным средствам), указание на гемотрансфузии в анамнезе, интраоперационное применение инсулина.

3. Исходный уровень глюкозы более 6,2 ммоль/л после вводной анестезии или увеличение этого метаболита более чем на 1 ммоль/л относительно дооперационного значения ассоциирован с высокой вероятностью развития реакций гиперчувствительности немедленного типа в интраоперационном периоде.

4. Связь между повышенным уровнем общего иммуноглобулина Е и частотой развития интраоперационных РГНТ не выявлена.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
**The authors declare no conflicts interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Manfredi G, Pezzuto F, Balestrini A, Lo Schiavo M, Montera MC, Pio A, Iannelli M, Gargano D, Bianchi MJ, Casale G, Galimberti M, Triggiani M, Piazza O. Perioperative Anaphylactic Risk Score For Risk-Oriented Premedication. *Translational Medicine at UniSA*. 2013;7(3):12-17.
2. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for Clinical practice. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011;21(6):442-453.
3. Harper N, Cook T, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, Torevell H, Warner A, Ferguson K, Hitchman J, Egner W, Kemp H, Thomas M, Lucas DN, Nasser S, Karanam S, Kong KL, Farooque S, Bellamy M, McGuire N. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(1):159-171. https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.014
4. Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А., Лебедева Н.В., Никитин А.Э., Лошкарева Е.О. Алгоритм верификации риска реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам в периоперационном периоде. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(2):16-22.
Jukova DG, Fedenko ES, Yudin AA, Lebedeva NV, Nikitin AE, Loshkareva EO.The algorithm of verification of risk of reactions of hypersensitivity to medicinal remedies in peri-operational period. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2015;21(2):16-22. (In Russ.).
5. Wang BJ, Guo C, Li CJ, Mu DL. Prevalance of peri-anesthesia allergy and its related risk factor: a retrospective survey from 2012—2017. *Journal of Peking University (Health Sciences)*. 2018;50(1):193-199. https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-167X.2018.01.033
6. Трекова Н.А., Соловова Л.Е., Кузнецов Р.В., Асмангулян Е.Т. Эпидемиология и профилактика анафилактоидных реакций у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2000;5:21-25.
Trekova NA, Solovova LE, Kuznetsov RV, Asmangulan ET. Epidemiology and prevention of anaphylactoidreactions in heart surgery patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2000;5:21-25. (In Russ.).
7. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия (часть 1). *Аллерголгия*. 2000;2:40-50.
Astafyeva NG, Goryachkina LA. Drug Allergy (Part 1). *Allergologiya*. 2000;2:40-50. (In Russ.).
8. *Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей*. Под ред. Р.М. Хаитова. М.: Фармуспринт медиа; 2012.
*Lekarstvennaya allergiya. Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej*. Pod red. RM. Haitova. M.: Farmusprint media; 2012. (In Russ.).
9. *Anaphylaxis:* Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Anaphylaxis Guidelines); 2013. https://doi.org/10.1111/all.12437
10. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии*. М.: 2015. Доступно по: http://www.nrcii.ru/docs/KR_po_anafilaksii_24.12.2015.pdf. Ссылка активна на 20.10.2019.
Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskih immunologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii anafilaksii*. M.: 2015. Available at: http://www.nrcii.ru/docs/KR_po_anafilaksii_24.12.2015.pdf. Accessed October 20, 2019. (In Russ.).
11. Fasting S, Gisvold S. Serious intraoperative problems: a five year review of 83,844 anesthetics. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2002;49:545-53. https://doi.org/10.1007/BF03017379
12. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology*. 2005;102(5):897-903. https://doi.org/10.1097/00000542-200505000-00006
13. Наджар Х.М. *Лабораторный контроль системного воспалительного ответа при оптимизации условий искусственного кровообращения:* Автореф. дис.... канд. мед. наук. Москва; 2007.
Nadzhar HM. *Laboratornyj kontrol' sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri optimizacii uslovij iskusstvennogo krovoobrashcheniya:* Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2007. (In Russ.).
14. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, Harboe T, Eriksson LI, Dahlgren G, Seeman-Lodding H, Takala R, Wattwil M, Hirlekar G, Dahlén B, Guttormsen AB. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(6):655-670. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01313.x
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*. 2009;111:1141-1150. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181bbd443
16. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):587-593. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038
17. Savic LC, Kaura V, Yusaf M, Hammond-Jones AM, Jackson R, Howell S, Savic S, Hopkins PM; Anaesthetic Audit and Research Matrix of Yorkshire. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis-a multicenter snapshot study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2015;1:2213-2198. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.016
18. Gibbs NM, Sadleir PH, Clarke RC, Platt PR. Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia 2000—2009. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;111(4):589-593. https://doi.org/10.1093/bja/aet117
19. Москалец О.В. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):809-813.
Moskalets OV. Immunoglobulin A and its selective deficiency. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;98(5):809-813. (In Russ.). https://doi.org/10.17750/KMJ2017-809
20. Shokri H, Ali I, El Sayed HM. Protamine adverse reactions in NPH insulin treated diabetics undergoing coronary artery bypass grafting. *The Egyptian Journal of Cardiothoracic Anesthesia*. 2016;10:25-30. https://doi.org/10.4103/1687-9090.192251
21. Levy JH, Bartz RR. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continues *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(2):487-488. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.001
22. Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, Mertes PM, Sabato V, Volcheck GW, Cooke PJ. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(1):e65-e81. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.020
23. Weiss ME, Nyhan D, Peng Z, Horrow JC, Lowenstein E, Hirshman C, Adkinson NF Jr. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(14):886-892. https://doi.org/10.1056/NEJM198904063201402

Поступила 03.09.19
Received 03.09.19
Принята к печати 11.10.19
Accepted 11.10.19