

## Специфическая и неспецифическая гиперчувствительность к периоперационным лекарственным средствам

О.В. Ищенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

### Specific and non-specific perioperative drug reactions

A.U. Ishchanka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

Периоперационные реакции гиперчувствительности представляют собой сложную клиническую проблему. Сочетание хирургического вмешательства, действия одновременно нескольких лекарственных средств, в том числе и наркоза, сопутствующей патологии оперируемого усложняет оценку периоперационных urgentных событий. До настоящего времени отсутствуют четкие международные и национальные рекомендации о стандартизированных предоперационных обследованиях пациентов для предупреждения лекарственной аллергии. В статье представлены современные данные о механизмах, причинах и возможностях профилактики периоперативных аллергических реакций.

#### Ключевые слова

Периоперативная гиперчувствительность, аллергия, анафилаксия, лекарственные средства.

#### **Введение**

Проблема лекарственной аллергии и непереносимости лекарственных средств (ЛС) актуальна для врачей всех специальностей. ЛС могут индуцировать различные типы побочных реакций. Иммунологические реакции вместе с неаллергической лекарственной гиперчувствительностью составляют около 15% всех побочных реакций [1]. У 7-10% населения планеты встречается лекарственная гиперчувствительность. Особое значение имеет развитие нежелательных реакций в периоперативный период. Пациенты в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах получают системные ЛС различных

#### Summary

Perioperative hypersensitivity reactions represent a complex clinical problem. The combination of surgical intervention, the simultaneous action of several drugs, including anesthesia, and comorbidity of the patient complicates the assessment of perioperative urgent events. To date, there are no clear international and national recommendations on standardized preoperative examinations of patients to prevent drug allergies. The article presents modern data on the mechanisms of causes and the possibility of preventing perioperative allergic reactions.

#### Keywords

Perioperative hypersensitivity, allergy, anaphylaxis, drugs.

групп. Часть из них имеют высокий риск развития системных реакций.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неблагоприятные побочные реакции классифицируются на 4 типа:

1. Тип А – предсказуемые, дозозависимые реакции, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС и его метаболитов (75% от всех выявляемых побочных реакций).
2. Тип В – непредсказуемые, дозозависимые иммуноаллергические реакции и генетически обусловленные побочные реакции (20% от всех выявляемых побочных реакций).
3. Тип С – развиваются при длительном применении: толерантность, зависимость, синдром

отмены, кумулятивные эффекты (2-3% от всех выявляемых побочных реакций).

4. Тип D – отсроченные реакции: нарушения репродуктивной функции, канцерогенность, тератогенность (2-3% от всех выявляемых побочных реакций).

Реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам (РГЛС) – это неблагоприятные эффекты активных и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства, которые клинически напоминают аллергию [2].

РГЛС относятся к побочным реакциям типа В по классификации ВОЗ, как не зависящие от дозы, непредсказуемые, вредные и непреднамеренные ответы на препарат, принятый в обычной стандартной дозе [3, 4]. Однако существуют дозозависимые реакции гиперчувствительности. Например, такие реакции развиваются при применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), противоэпилептических лекарств, миорелаксантов и других периперационных средств, что несколько противоречит классификации ВОЗ.

Недавно была предложена новая классификация нежелательных реакций (рис. 1), в которой они классифицируются как целевые и нецелевые реакции. Это разделение связано с

описанием новых механизмов и фенотипов нежелательных реакций [5, 6]. Целевые реакции опосредуются фармакологическим механизмом действия самого препарата, тогда как нецелевые реакции опосредуются иммунологическими механизмами или неиммунологической активацией нецелевых рецепторов (например, не-IgE-опосредованная активация тучных клеток). Существует некоторая конгруэнтность между реакцией типа А и целевыми реакциями, а также реакцией типа В и нецелевыми реакциями. Однако, в отличие от классификации типа В, нецелевые реакции хотя бы частично предсказуемы (например, за счет генетических факторов или лекарство-HLA-взаимодействия), а также зависят от дозы.

По определению Международного консенсуса по лекарственной аллергии 2014 г [7], лекарственная аллергия – это такие реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, в основе которых лежит определенный специфический иммунологический механизм (специфические антитела, либо Т-лимфоциты). В практической деятельности зачастую трудно установить патогенетический механизм РГЛС у пациента. В связи с этим при подозрении на аллергическую реакцию на лекарственные средства общеупотребимым термином является РГЛС.

Тип реакции	Целевые реакции (On-target) Тип А ВОЗ >80% реакций		Нецелевые реакции (Off-target) Тип В ВОЗ <20% реакций	
	Фенотип	Фармакологический		Иммунологический
Механизм	Дозозависимый предсказуемый, основанный на фармакологическом действии*	Не иммунологическая активация нецелевого рецептора*	Фармакологический и иммунологический одновременно Типы I-III**, IV*** гиперчувствительности	Неизвестный механизм

Рис. 1. Целевые и нецелевые побочные реакции на лекарственные средства (K.D. White, 2015; E.J. Phillips, 2016; с изм. О.В. Ищенко)

Примечания:

\* – варьирование клеточных процессов, которые модулируют всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию; переносчиков лекарств, экспрессии рецепторов-мишеней;

# – нецелевые рецепторы, например, Mas-родственный рецептор, сопряженный с G-белком (MRGPRX2);

\*\* – при участии или без Т-хелперов;

\*\*\* – присутствует риск предрасположенности по HLA аллелям.

### Гетерогенность реакций гиперчувствительности на лекарственные средства

Механизмы реакций гиперчувствительности в классическом представлении были описаны P.G. Gell and R.R. Coombs [8]. Современная классификация механизмов РГЛС во многом расширена за счет новых представлений об иммунопатогенезе аллергии и гиперчувствительности (табл. 1) [9, 10, 11].

Реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам неоднородны. Клинически их можно классифицировать как немедленные и не немедленные (замедленные, отсроченные). Немедленные (анафилаксия, крапивница, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе) возникают в течение 1–6 ч после введения препарата. Не немедленные (отсроченные и замедленные) могут возникнуть в любое время (позже 1 ч) после начального введения препарата. К таким реакциям относятся – отсроченная крапивница, макулопапулезные высыпания, фиксированные лекарственные высыпания, васкулит, токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами, острый генерализованный экзантематозный пустулез, симметричные интертригинозные и изгибные экзантемы. Могут поражаться внутренние органы отдельно или в сочетании с кожными симптомами (DRESS синдром, васкулит, сывороточная болезнь), которые включают гепатит, почечную недостаточность, пневмонит, анемию, нейтропению, тромбоцитопению [12].

Периоперационные реакции гиперчувствительности немедленного типа представляют собой сложную клиническую проблему [13]. Сочетание хирургического вмешательства, действия одновременно нескольких лекарственных средств, в том числе и наркоза, сопутствующей патологии оперируемого усложняет оценку периоперационных ургентных событий. До настоящего времени отсутствуют четкие международные и национальные рекомендации о стандартизированных предоперационных обследованиях пациентов для предупреждения лекарственной аллергии. В данном вопросе в настоящее время практические врачи опираются на следующие документы (табл. 2) [14].

Приблизительно 60% периоперационных анафилактических реакций считаются опосредованными иммуноглобулином IgE, тогда как 40% считаются не-IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности (обе относятся к дозозависимым побочным реакциям типа В).

В обоих случаях симптомы вызываются дегрануляцией тучных клеток. Кроме того, фармакологические реакции на лекарства (тип А, дозозависимые) иногда могут имитировать симптомы, вызванные дегрануляцией тучных клеток. В случае гипотензии, бронхоспазма или уртикарной сыпи вследствие дегрануляции тучных клеток определение ответственного механизма затруднено. Однако определение типа лежащей в основе нежелательной реакции на лекарство представляет первостепенный интерес для принятия решения о возможности повторного введения виновного препарата.

Диагноз лекарственной аллергии основывается на пяти столпах [15]:

1. классификации клинического фенотипа;
2. истории болезни;
3. тестах *in vitro*;
4. кожных и подъязычных тестах *in vivo*;
5. провокационных тестах в нарастающих (вплоть до терапевтической) дозах лекарственного средства.

Специфические и неспецифические аллергические реакции в течение операционного и периоперационного периодов чаще всего вызываются миорелаксантами, антибиотиками, опиатами, латексом, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и агентами для индукции наркоза.

#### Периферические миорелаксанты

Частота анафилактических реакций во время общей анестезии оценивается от 1/4000 до 1/25000 анестезий. В том числе около 1/5000 случаев составляет анафилаксия, индуцированная периферическими миорелаксантами [16].

Миорелаксанты, в зависимости от механизма нервно-мышечного блока, делятся на миорелаксанты антидеполяризующего (недеполяризующего) действия и миорелаксанты деполяризующего действия.

Антидеполяризующие миорелаксанты относятся к следующим химическим группам:

- бензилизохинолины (тубокурарин, доксакурий, атракурий, цисатракурий; мивакурий);
- аминостероиды (панкуроний, пипекуроний, векуроний, рокуроний, рапакуроний);
- фенольные эфиры (галламин);
- алкалоиды (алькуроний).

Деполяризующие миорелаксанты представляют собой удвоенную молекулу ацетилхолина: суксаметония хлорид (листенон), суксаметония йодид (дитилин), суксаметония бромид.

**Таблица 1. Фенотипы, эндотипы, биомаркеры реакции лекарственной гиперчувствительности (F. Franceschini, 2019 с изм. О.В. Ищенко)**

Тип реакции	Фенотип	Эндотип	Биомаркеры
1. I тип гиперчувствительности 2. Прямая активация тучных клеток-базофилов	Крапивница/ ангионевротический отек, анафилаксия, отек гортани, бронхоспазм, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит	1. IgE-опосредованный 2. Активация комплемента, взаимодействие с Mas-родственным рецептором, сопряженным с G-белком (MRGPRX2)	Кожные пробы, специфический IgE, тест активации базофилов, триптаза, гистамин, метаболиты гистамина в моче
Цитотоксический II тип гиперчувствительности	Аутоиммунная гемолитическая анемия, лекарственно-индуцированная антителозависимая гемолитическая анемия, трансфузионные реакции, гемолитическая болезнь новорожденных, синдром Гудпасчера, лейкопения, тромбоцитопения	IgG-, IgM-опосредованный, комплементзависимый	Цитотоксические аутоантитела, реакция аллерген-индуцированного повреждения лимфоцитов, модифицированный тест трансформации лимфоцитов с определением гранзима В и гранулизына
Иммунокомплексный III тип гиперчувствительности	Сывороточная болезнь, острый постстрептококковый гломерулонефрит, васкулиты, уртикарный васкулит, системная красная волчанка и др.	IgG-, IgM-опосредованный, комплементзависимый	Аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, гистоцитология, детекция воспалительных медиаторов пораженных тканей, типирование HLA
Замедленный IVa тип гиперчувствительности	Контактный дерматит, буллезная экзантема, экзема, туберкулез	T1 воспаление (INF- $\gamma$ ), инфильтрация моноцитами	Патч-тесты (апликация), внутрикожные тесты, тест трансформации лимфоцитов, гистоцитология, детекция воспалительных медиаторов пораженных тканей
Замедленный IVb тип гиперчувствительности	Синдром лекарственной гиперчувствительности/ лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DIHS/DRESS)	T2 воспаление (IL-4, IL-5), инфильтрация эозинофилами	Эозинофилия крови, типирование HLA, антитела к вирусу герпеса 6 типа, эозинофилия пораженных тканей, детекция воспалительных медиаторов пораженных тканей
Замедленный IVc тип гиперчувствительности	Многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	T-клеточный цитотоксический	Типирование HLA, циркулирующие иммунные комплексы, гранулизин в сыворотке, растворимая форма лиганда sFasL, модифицированный тест трансформации лимфоцитов с детекцией INF- $\gamma$ и/или sFasL
Замедленный IVd тип гиперчувствительности	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)	T-клетка (IL-8, CXCL-8), инфильтрация нейтрофилами	Гистоцитология, детекция воспалительных медиаторов пораженных тканей
Основанный на фармакологическом действии	Аспириновая астма, крапивница/ангиоотек	Ингибирование циклооксигеназы 1 типа (ЦОГ-1)	LTE 4 метаболит цистеинил лейкотриенов в моче

**Таблица 2. Наднациональные и национальные руководства по лекарственной аллергии и гиперчувствительности к лекарственным средствам (Tang M.M., 2020)**

<b>Лекарственная аллергия</b>
EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity 2019
Drug allergy: an updated practice parameter 2010
Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper 2016
In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper 2016
BSACI guidelines for the management of drug allergy 2009
EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity 2018
<b>Аллергия на антибиотики</b>
Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper
Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy 2013
Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactams. Allergy 2009
Diagnosis of Immediate Allergic Reactions to Beta-Lactam Antibiotics 2003
<b>Гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам</b>
Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA
Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on provocation tests with aspirin/ nonsteroidal anti-inflammatory drugs 2020
<b>Интраоперационная анафилоксия/анафилаксия к анестезиологическим лекарственным средствам</b>
EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions 2019
BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia 2010
<b>Гиперчувствительность к рентгенконтрастным лекарственным средствам</b>
Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media 2005
Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media 2016
<b>Побочные реакции на вакцины</b>
Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: a practice parameter update 2017
Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update
<b>Кожные тесты с лекарственными средствами</b>
In vivo diagnosis of allergic diseases – allergen provocation tests 2015
Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper 2013
ASCIA skin prick test manual 2016
Patch testing in nonimmediate drug eruptions 2008
Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter 2008
<b>Тесты <i>in vitro</i></b>
<i>In vitro</i> tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper 2016
The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease 2015
<b>Провокационные тесты с лекарственными средствами</b>
Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement 2016
EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity 2007
Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations 2003
<b>Десенсибилизация при лекарственной аллергии</b>
Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group 2013
General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement 2010
<b>Фармако-геномное тестирование</b>
Clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics
<b>Синдром Стивенса-Джонсона/Токсический эпидермальный некролиз</b>
UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016
<b>Мастоцитоз</b>
Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper 2015
Mastocytosis and allergic diseases 2014
<b>Лекарственная аллергия в педиатрии</b>
Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: an EAACI position paper 2019
Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people 2014
EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to NSAIDs in children and adolescents 2018
The RCPCH care pathway for children with drug allergies: an evidence and consensus based national approach 2011

Примечание: EAACI – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии; ENDA – Европейская сеть по лекарственной аллергии; BSACI – Британское общество аллергии и клинической иммунологии; WAO – Всемирная организация по борьбе с аллергией; ASCIA – Австралийское общество клинической иммунологии и аллергии; GA2LEN – Глобальная европейская сеть по аллергии и астме; RCPCH – Королевский колледж педиатрии и детского здоровья.

Немедленные генерализованные реакции вызывают препараты обоих типов. Исследования в странах с высокой распространенностью аллергии на миорелаксанты показали несколько более высокий риск аллергических реакций при использовании сукцинилхолина (43% всех реакций во Франции в 1990–1991 гг.), рокурония и атракурия по сравнению с другими миорелаксантами. Аллергия на панкуроний и галламин встречается редко [17].

В течение десятилетий считалось, что большинство миорелаксантов вызывают неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток (бензилизохинолины сильнее индуцируют высвобождение гистамина, чем аминостероиды), и анестезиологи считали, что большинство этих реакций можно предотвратить путем медленного введения или премедикацией [18]. В последние годы исследования аллергологов, опирающиеся на положительный кожный тест как доказательство IgE-опосредованной реакции, показали, что по соображениям безопасности необходимо избегать повторного воздействия миорелаксанта-виновника и препаратов с перекрестной реактивностью [19].

Согласно современной концепции возможным объяснением IgE-опосредованной реакции при первом воздействии может быть перекрестная реактивность. Частота анафилаксии, индуцированной миорелаксантами, демонстрирует заметные географические различия у пациентов, что позволяет предположить существование внешних факторов или факторов окружающей среды, способствующих развитию гиперчувствительных реакций.

Замещенные ионы аммония являются общими для миорелаксантов и поэтому считаются основной детерминантой аллергенности этого класса препаратов. Замещенные ионы аммония встречаются в самых разных химических структурах, в том числе в рецептурных и безрецептурных препаратах, а также в обычных бытовых химикатах, косметических продуктах, дезинфицирующих средствах на основе четвертичного аммония.

Эпидемиологические исследования показали параллели в потреблении фолкодина, безрецептурного противокашлевого препарата, содержащего третичный ион аммония, и частоте возникновения анафилаксии, индуцированной миорелаксантами. Эта связь вызвала отмену регистрации фолкодина в некоторых странах, например, Норвегии, что привело к снижению наблюдаемой частоты анафилаксии [16]. Хотя такие наблюдения убедительны в предположении

о взаимосвязи между воздействием фолкодина и гиперчувствительностью к миорелаксантам, остаются важные вопросы, касающиеся механизмов, с помощью которых фолкодин способен повышать чувствительность к миорелаксантам. Кроме того, остается нерешенным вопрос о существовании других, пока не идентифицированных агентов, способных вызывать аналогичные реакции гиперчувствительности.

### Антибиотики

Антибиотики являются основной причиной периперационной аллергии в Испании, США и Великобритании, где на их долю приходится 44–59% IgE-опосредованной гиперчувствительности. Во Франции аллергия на антибиотики занимает второе место после миорелаксантов [13].

Наиболее часто применяемыми антибиотиками являются  $\beta$ -лактамы, особенно амоксициллин или цефазолин. Недавнее увеличение аллергических реакций на тейкопланин в Великобритании связывают также с увеличением частоты его использования [20].

Примерно 10% пациентов с аллергией на пенициллины при оперативных вмешательствах в анамнезе уже имели аллергические реакции на пенициллины. Однако до 90% лиц, имеющих в анамнезе не подтвержденную специфическим обследованием «аллергию на пенициллины», толерантны к пенициллину [21]. Кожная проба с пенициллинами является наиболее надежным методом оценки IgE-опосредованной аллергии на пенициллины [22].

Существуют различные степени аллергической перекрестной реактивности между пенициллином и цефалоспорины. Большинство пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе хорошо переносят цефалоспорины [23, 24], но есть сообщения об анафилактической реакции, в том числе с летальным исходом [25].

Ранняя догма о том, что аллергия на цефалоспорины возникает примерно у 10% пациентов с аллергией на пенициллин, оказалась неверной. Большинство зарегистрированных случаев неблагоприятных реакций на цефалоспорины у пациентов с аллергией на пенициллин связаны с препаратами цефалоспоринов I поколения. Реактивность, скорее всего, была результатом сходных по структуре антигенных групп R1 цефалоспорины и пенициллина [26] или контаминацией цефалоспоринов раннего поколения пенициллинами, поскольку в ранних производственных процессах использовалась плесень пенициллина для получения исходного

соединения, которое впоследствии было химически модифицировано для создания кольцевой структуры цефалоспориона [27]. Фактическая частота перекрестной реактивности, вероятно, меньше 1% [28, 29]. Пациенты с аллергией на пенициллин, имеющие отрицательные результаты кожных проб на мажорные и минорные детерминанты пенициллина, могут получать цефалоспорины [28].

Кожные пробы на цефалоспорины и другие  $\beta$ -лактамы антибиотики не стандартизированы, как на пенициллин. Перекрестной аллергической реакции между пенициллином и монобактамами не наблюдается. Степень перекрестной реактивности между пенициллином и карбапенемами представляется низкой.

IgE-опосредованные реакции на нелактамы антибиотики могут возникать, но встречаются реже. Нет международного стандартного эталона для тестирования и оценки риска аллергии немедленного типа на не- $\beta$ -лактамы антибиотики.

Сульфаниламидные антибиотики редко вызывают IgE-опосредованные реакции и чаще приводят к отсроченной макулопапулезной экзантеме. Такие реакции чаще возникают у ВИЧ-положительных пациентов. Нет доказательств аллергической перекрестной реактивности между антибактериальными сульфаниламидами и сульфанамидами других групп [30].

Ванкомицин редко вызывает IgE-опосредованные реакции, но более чем у 50% пациентов развиваются немедленные реакции, связанные с неспецифическим выбросом гистамина: кожная эритема, гиперемия и зуд (синдром красного человека). Реакции синдрома красного человека можно предотвратить путем замедления скорости инфузии и проведения премедикации с помощью антигистаминных препаратов.

Хотя аминогликозиды редко вызывают реакции гиперчувствительности, имеются отдельные сообщения о системных реакциях, опосредованных IgE. Сообщения об IgE-опосредованных анафилактических реакциях на хинолоны увеличиваются, возможно, из-за более широкого использования этих агентов [31]. Исследования *in vitro* показали высокую аллергическую перекрестную реактивность среди хинолонов [31].

### **Натуральный каучуковый латекс**

Латекс на основе натурального каучука представляет собой млечный сок, содержащийся в каучуконосных деревьях. Основной производитель латекса – Гевея бразильская. Латекс используется для изготовления перчаток, презервативов, воз-

душных шаров, резинок, ластиков, игрушек, пустышек, сосок для бутылочек.

Латекс ранее был основной причиной периаперативных аллергических реакций. Это связывают как с частым использованием в медицине латексных изделий, так и с сенсибилизацией населения в связи с началом массовой профилактики ВИЧ-инфекции презервативами в 80-е годы. В 1990-х годах производители нашли способы изготовления перчаток из синтетического латекса и латекса без пудры, поэтому количество новых случаев сократилось. В настоящее время ведется поиск альтернативных источников перчаток из натурального каучука, из растений, ботанически не связанных с Гевеей бразильской. Например, из мексиканского кустарника Гваюле, в латексе которого содержание белка менее 1% и без перекрестной реактивности с Гевеей [32].

Кроме системных реакций на латекс, вызванных контактом со слизистыми, латекс также может передаваться по воздуху и вызывать респираторные симптомы. Например, латексные белки могут присоединяться к порошку кукурузного крахмала, используемому в латексных перчатках. При использовании порошковых латексных перчаток частицы крахмала и латексные аллергены попадают в воздух. Высокие концентрации этого аллергенного порошка были измерены в отделениях интенсивной терапии и операционных. Использование неопудренных латексных перчаток или синтетических (виниловых, нитриловых) перчаток снижает риск этих реакций. Способность изделий из латекса, особенно перчаток, вызывать аллергические реакции значительно различается в зависимости от марки и партии продукции.

Работники здравоохранения и резиновой промышленности подвержены большему риску развития серьезных аллергических реакций на латекс. Также в группе повышенного риска находятся пациенты с множественными катетеризациями и/или операциями в связи с многократным воздействием латекса на слизистые оболочки.

Пятнадцать аллергенов (Hev b 1–15) были охарактеризованы и перечислены Комитетом по номенклатуре аллергенов Всемирной организации здравоохранения и Международного союза иммунологических обществ ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)) [33]. Реактивность IgE к аллергенам Hev b 1 и Hev b 3, по-видимому, преобладает у пациентов с расщелиной позвоночника и урологическими врожденными аномалиями, в то время как Hev b 5 и Hev b 6 были признаны основными аллергенами у медработников.

Важным клиническим проявлением латексной аллергии является «латексный фруктово-овощной синдром». Он связан с перекрестной аллергией латексных белков и белков продуктов растительного происхождения (табл. 3). Употребление в пищу большого количества фруктов или овощей может вызывать клинические симптомы аллергии, начиная от зуда ротовой полости и периоральной области (синдром оральной аллергии) до анафилаксии [33].

За последнее десятилетие произошло улучшение качества латекса, сокращение использования опудренных перчаток и воздействия латекса в целом, что привело к заметному снижению новых случаев сенсibilизации.

### Хлоргексидин

Хлоргексидин является наиболее распространенным дезинфицирующим средством во многих странах. Частота системных аллергических реакций варьируется от 1% (Франция) до 9% (Великобритания, Бельгия, Дания) всех периоперативных вмешательств [13]. Различия могут быть связаны с недостаточной диагностикой, различиями в методах дезинфекции, а также с отсутствием стандартизированного тестирования. Истинная распространенность аллергии на хлоргексидин остается неизвестной.

Наибольший риск реакций на хлоргексидин связан с использованием центральных венозных катетеров, обработанных хлоргексидином, уретральных или других смазывающих гелей, содержащих хлоргексидин, и с использованием хлоргексидина на больших площадях при дезинфекции кожи.

### Витальные красители

Синий патентованный (PB, Patent Blue Violet, Sulfan Blue) – гидрофильный анионный краситель. С 2003 г. его использование разрешено в Европе для окраски передней капсулы хрусталика под торговой маркой Blueron (Fluoron/Geuder,

Германия), также его используют off-label (без одобренных показаний) при витреоретинальных операциях и в онкохирургии [34]. Во время операций Синий патентованный краситель вводится в ткани и поглощается лимфатической системой, что позволяет непосредственно увидеть сигнальные лимфатические узлы.

Синий патентованный краситель встречается в качестве пищевого красителя (E131), разрешенного для использования в Великобритании, но не используется в качестве пищевого красителя в США, Австралии, Японии и ряде других стран.

Сенсibilизация, вероятно, вызвана воздействием окружающей среды на краситель или перекрестно реагирующий эпитоп. Частота аллергических реакций колеблется от 150 до 1000 на 100000 введений [35]. Реакции часто задерживаются на 30–60 мин, возможно, из-за медленного всасывания из подкожных тканей и лимфатических сосудов. Поскольку краситель влияет на пульсоксиметрию, вызывая ложно низкие показания, существует потенциальная задержка в распознавании начала анафилаксии. Кроме того, кожные признаки аллергии отсутствуют у трети пациентов. Все это затрудняет своевременную диагностику системных реакций на Синий патентованный краситель.

### Опиоиды

IgE-опосредованная гиперчувствительность к опиатам и полусинтетическим опиоидам встречается очень редко. Большинство периоперативных системных реакций на морфин, фосфат кодеина или петидин являются результатом неспецифической активации тучных клеток. Нет перекрестной реактивности между различными подклассами опиоидов: фенилпиперидинами (альфентанил, фентанил, ремифентанил, суфентанил и меперидин), дифенилгептанами (метадон и пропоксифен) и фенантренами (морфин кодеин). Однако описана перекрестная реактивность между морфином и кодеином [36].

**Таблица 3. Продукты растительного происхождения, имеющие гомологичные белки с латексом**

Степень гомологии с латексными белками	Растительные продукты
Высокая	Авокадо, киви, банан, каштан
Умеренная	Яблоко, морковь, сельдерей, дыня, папайя, картофель, помидор
Низкая или неопределенная	Абрикос, гречка, цитрусовые, вишня, кокос, инжир, виноград, фундук, личи, манго, персик, груша, хурма, ананас, слива, моллюски, соя, клубника, семечки подсолнечника, грецкий орех, арбуз, цукини

## Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

Периоперационные реакции на нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) встречаются редко. 8-летнее национальное исследование во Франции выявило только три иммунологически опосредованных периоперационных реакции гиперчувствительности на НПВС [37]. Гиперчувствительные реакции обычно неиммунологически опосредованы с частой перекрестной реактивностью лекарственных средств внутри группы НПВС, ингибирующих фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1).

НПВС могут вызывать ряд аллергических реакций на лекарства: острую и хроническую крапивницу, ангиоотек, анафилаксию. Особую настороженность должны вызывать пациенты с так называемой «аспириновой триадой»: сочетание непереносимости аспирина и других салицилатов, полипозного риносинусита и бронхиальной астмы. В настоящее время предложено «аспириновую триаду» именовать как респираторное заболевание, обостряемое НПВС (N-ERD) [37]. Механизм аспириновой триады связан с aberrантным метаболизмом арахидоновой кислоты. Такие пациенты имеют повышенную экспрессию рецептора цистеиниллейкотриена 1 в дыхательных путях и повышенную чувствительность к лейкотриену E4. Прием аспирина и других ингибиторов ЦОГ-1 (диклофенак, ибупрофен, кеторолак) приводит к снижению уровня простагландина E2 и увеличению продукции цистеиниллейкотриенов. НПВС, преимущественно ингибирующие ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид), в высоких дозах могут также через ингибирование ЦОГ-1 привести к гиперчувствительным реакциям. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 почти никогда не вызывают реакции у пациентов с аспириновой триадой, и их обычно можно безопасно использовать [37].

Вторым клиническим проявлением аллергических реакций на аспирин и НПВС является обострение хронической идиопатической крапивницы. Все препараты, ингибирующие ЦОГ-1, перекрестно реагируют между собой, вызывая эту реакцию. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, как правило, хорошо переносятся пациентами с хронической идиопатической крапивницей, хотя могут быть и редкие исключения.

Третий тип лекарственной аллергической реакции – это крапивница, ангиоотек или анафилаксия, вызванная только аспирином или другим единственным НПВС. В этом случае хорошо переносятся другие НПВС [38].

Четвертым типом лекарственной аллергической реакции на НПВС является крапивница или ангионевротический отек, вызванный любым неселективным НПВС, у пациентов без хронической крапивницы. Эти реакции могут быть либо лекарственно-специфичными, либо перекрестно-реактивными на другие НПВС.

## Анестетики

Аллергические реакции на барбитураты регистрируются редко. Пропофол является наиболее часто используемым внутривенным анестетиком. Сообщалось об опасных для жизни реакциях на пропофол, в состав которого входит соевое масло, следовые количества яичного лецитина и иногда метабисульфит [39]. Однако в настоящее время нет убедительных данных о связи системных реакций с аллергией на яйцо и сою [40]. Реакции на мидазолам, этомидат, кетамин и ингаляционные агенты возникают крайне редко.

## Местные анестетики

Несмотря на их широкое применение, об IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности на местные анестетики сообщают редко. Считается, что среди всех нежелательных реакций на местные анестетики истинные аллергические составляют не более 2% [41].

Местные анестетики представляют собой сложные эфиры бензойной кислоты (прокаин, бензокаин) или амиды (лидокаин, мепивакаин, бупивакаин). Известно, что эфиры бензойной кислоты перекрестно реагируют друг с другом, но не взаимодействуют с амидными препаратами.

Большинство побочных реакций на местные анестетики связаны с неаллергическими факторами, включая вазовагальные реакции, токсические или идиосинкразические реакции из-за непреднамеренного внутривенного введения адреналина или тревоги у пациента.

## Плазмозаменители

Анафилаксию на коллоиды бывает трудно диагностировать, поскольку их обычно назначают пациентам с гипотензией. Желатины и декстраны чаще вызывают реакции, чем альбумин и гидроксипропилкрахмал [42].

## Окситоцин

Окситоцин и его аналоги широко применяются во время оперативных вмешательств. Однако системные гиперчувствительные реакции во время операций достаточно редки. Сообщается лишь о нескольких случаях. Быстрая инъекция

окситоцина, высокие дозы могут вызвать гипотензию, тахикардию, приливы и дискомфорт в грудной клетке, что может быть ошибочно диагностировано как анафилаксия [43].

### **Оксид этилена**

Оксид этилена – это газ, используемый для стерилизации большинства медицинских устройств. Хотя в целом периоперационные реакции возникают редко, существует повышенный риск сенсибилизации у пациентов с миеломенингоцеле (*spina bifida cystica*) и пациентов с вентрикулоперитонеальными шунтами [44]. При невозможности избежать контакта с оксидом этилена предложено предварительное лечение омализумабом [45].

### **Вспомогательные вещества**

В последние годы сообщалось о редких случаях периоперативной аллергии на вспомогательные вещества. Известно о реакциях на метилцеллюлозу, макроголы/полиэтиленгликоли (ПЭГ) и полисорбаты, маннит и другие [42].

### **Сугаммадекс**

Сугаммадекс является реверсивным средством аминостероидных миорелаксантов, прежде всего рокурония. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности и IgE-опосредованной анафилаксии к нему [46]. Продолжаются споры о том, должно ли лечение анафилаксии, вызванной рокуронием, включать сугаммадекс из-за инкапсуляции рокурония, что потенциально может предотвратить дальнейшее высвобождение медиатора из тучных клеток и базофилов. В настоящее время исследования продолжаются.

### **Кровь и ее компоненты**

Реакции, вызванные переливанием крови и ее компонентов, включают крапивницу, анафилаксию, анафилактоидные реакции и острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI – Transfusion Related Acute Lung Injury). Диагностика *in vivo* или тесты *in vitro* недоступны для предупреждения таких реакций. TRALI – острый респираторный дистресс-синдром с множественными проявлениями, ассоциированный с переливанием крови и ее компонентов [47]. Патогенез синдрома до конца не изучен. Большинство реакций связано с переливанием донорских анти-HLA или антигранулоцитарных антител реципиенту. Важное значение имеет поступление вместе с компонентами крови биологически активных веществ: провоспалительные цитокины, липиды и частицы тромбоцитов.

Пациенты с первичным гуморальным иммунодефицитом – селективный дефицит IgA, находятся в группе высокого риска по развитию анафилаксии. У таких пациентов могут развиваться специфические IgE или IgG против IgA. В таком случае любое введение трансфузионной среды с IgA, даже в следовых количествах, может приводить к системным аллергическим реакциям.

Активация комплемента и другие не-IgE-опосредованные реакции могут также происходить после переливания крови, предположительно в результате аллоантгенной реактивности.

Реакции на человеческий сывороточный альбумин крайне редки – 0,01% от числа введений. Возможна скрытая сенсибилизация у лиц, контактирующих с компонентами культуральных сред с альбумином [48]. Например, у пациентов, тестируемых прик-тестами с аллергенами клещей домашней пыли.

### **Рентгеноконтрастные препараты**

Йодсодержащие контрастные препараты разделяются на ионные и неионные (гипо- и изоосмолярные). Анафилактоидные реакции в основном связаны с ионными препаратами. Они происходят примерно в 1-3% случаев. При использовании неионных рентгеноконтрастных препаратов – менее чем в 0,5% случаев.

В группе высокого риска находятся женщины с атопическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающие β-блокаторы и имеющие в анамнезе частое применение рентгеноконтрастных препаратов. Аллергия на морепродукты, как и гиперчувствительность к йоду, не является риском возникновения системных реакций на рентгеноконтрастные препараты [49].

У пациентов с высоким риском системных реакций следует применять диагностические исследования, не требующие йодированных рентгеноконтрастных веществ. Если введение рентгеноконтраста все же необходимо, то использовать нужно неионные, изоосмолярные агенты после курса премедикации кортикостероидами и антигистаминными лекарственными средствами [28]:

1. преднизон 50 мг внутрь за 13 ч., 7 ч. и 1 час до введения рентгеноконтрастного препарата;
2. дифенгидрамин 50 мг внутрь или внутримышечно за 1 час перед введением.

При немедленном проведении исследования пациентам вводят за 1 час дифенгидрамин 50 мг и гидрокортизон 200 мг внутривенно каждые 4 ч. до завершения процедуры.

Эти же схемы премедикации мы используем для предотвращения системных аллергических реакций перед оперативными вмешательствами у лиц высокого риска.

### Классификация степеней тяжести периоперативных реакций

В настоящее время наиболее широко используется следующая система оценок степени тяжести периоперативных реакций:

I степень – только симптомы на коже или слизистых оболочках (генерализованная эритема, крапивница и/или ангионевротический отек);

II степень – умеренные признаки со стороны нескольких органов (поражение кожи/слизистых ± гипотензия ± тахикардия ± бронхоспазм ± желудочно-кишечные симптомы);

III степень – угрожающие жизни симптомы со стороны одной или нескольких систем (сердечно-сосудистый коллапс (угрожающая жизни гипотензия), тахикардия или брадикардия ± сердечная аритмия ± бронхоспазм ± поражение кожи/слизистых ± желудочно-кишечные симптомы);

IV степень – остановка кровообращения и/или дыхания.

Несмотря на то, что эта классификация оценивает только тяжесть реакции, она функциональна в клинических условиях и одобрена Европейским, Скандинавским, Австралийским и Новозеландским руководствами [13].

### Тактика ведения

Периоперативная аллергия – это серьезная проблема для анестезиологов, хирургов, аллергологов и, конечно, пациента. Слаженная работа всей медицинской бригады в момент реакции, адекватное и методически верное обследование пациента после реакции и правильная подготовка пациента в будущем – вот главные направления для минимизации риска смерти пациента.

При развитии периоперативной аллергии анестезиолог-реаниматолог должен идентифицировать реакцию, обеспечить экстренное лечение, своевременно взять образцы крови на триптазу сразу после начала реакции (анафилаксии) – как можно скорее после реанимации и через 1–2 часа. Сообщить пациенту и направить его к аллергологу. В выписке предоставить подробный отчет о событиях с указанием времени приема всех препаратов в зависимости от начала заболевания.

Аллерголог-иммунолог на основании записей анестезиолога-реаниматолога определяет вероятную причину реакции. Имеющимися возможностями (тесты *in vitro* и *in vivo*) проводит специфическую диагностику. Определяет препараты, которые могут быть безопасными для анестезии в будущем. Предоставляет письменное заключение для пациента, участкового терапевта или врача общей практики и хирурга.

### Литература

- Gomes E.R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:309-316.
- Pichler W.J. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683–693. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>.
- WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *Tech Rep Ser WHO.* 1972;498:1–25.
- Davies D.M., Ashton C.H., Rao J.G. et al. Comprehensive clinical drug information service: first year's experience. *Br Med J.* 1977;1:89–90.
- White K.D., Chung W.H., Hung S.I. et al. Phillips Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136: 219–234.
- Phillips E.J. Classifying ADRs—does dose matter?. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(1):10–12. doi:10.1111/bcp.12749.
- Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014 Apr;69(4):420–37. doi: 10.1111/all.12350. PMID: 24697291.
- Gell P.G.H., Coombs R.R.A. *Clinical Aspects of Immunology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell. 1968: 575–596.
- Franceschini F., Bottau P., Caimmi S. et al. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):44–51. doi:10.23750/abm.v90i3-S.8160
- Mayorga C., Celik G., Rouzair P. et al. In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016 Aug;71(8):1103–34. doi: 10.1111/all.12886. PMID: 26991315.
- Duran-Figueroa N., Badillo-Corona J.A., Naisbitt D.J. Castrejon-Flores, Towards the development of mechanism-based biomarkers to diagnose drug hypersensitivity, *Toxicology Research.* 2015; 4 (4): 777–795. doi: 10.1039/c4tx00238e.
- Mayorga C., Fernandez T.D., Montañez M.I. et al. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2368–2381. doi: 10.1111/all.14061. PMID: 31557314.
- Garvey L.H., Ebo D.G., Mertes P.M. et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019 Oct;74(10):1872–1884. doi: 10.1111/all.13820. PMID: 30964555.
- Tang M.M., Fok J.S., Thong B.Y. et al. Diagnostic procedures & practices in drug allergy/hypersensitivity: a survey of 13 Asian countries. *Asia Pac Allergy.* 2020 Oct;10(4):e36. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e36.
- Sachs B., Fatangare A., Sickmann A. et al. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods.* 2021 Jun;493:113036. doi: 10.1016/j.jim.2021.113036. PMID: 33745950.
- de Pater G.H., Florvaag E., Johansson S.G. et al. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-

- sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2017 May;72(5):813-819. doi: 10.1111/all.13081. PMID: 27859358.
17. Ewan P.W., Dugué P., Mirakian R. et al. BSACI. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010 Jan;40(1):15-31. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03404.x. PMID: 20205694.
18. Moss J. Muscle relaxants and histamine release. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 1995;106:7-12. doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04301.x.
19. Spoerl D., Nigolian H., Czarnetzki C. et al. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or «Innate Hypersensitivity»? *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1223. doi: 10.3390/ijms18061223.
20. Savic L.C., Garcez T., Hopkins P.M. et al. Teicoplanin allergy – an emerging problem in the anaesthetic allergy clinic. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):595-600. doi: 10.1093/bja/aev307. PMID: 26385667.
21. Gadde J., Spence M., Wheeler B. et al. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 1993;270: 2456-2463.
22. Blanca-Lopez N., Atanaskovic-Markovic M., Gomes E.R. et al. An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Oct;32(7):1426-1436. doi: 10.1111/pai.13529. PMID: 33931922.
23. Romano A., Gueant-Rodriguez R.M., Viola M. et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004;141:16-22.
24. Zagursky R.J., Pichichero M.E. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan-Feb;6(1):72-81. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.027. PMID: 29017833.
25. Pumphrey R.S.H., Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet*. 1999;353:1157-1158.
26. Pichichero M.E., Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:404-412.
27. Kelkar P.S., Li J.T. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2001;345:804-809.
28. 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. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-273.
29. Park M., Markov P., Matesic D. et al. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:681-687.
30. Strom B.L., Schinnar R., Apter A.J. et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med*. 2003;349:1628-1635.
31. Manfredi M., Severino M., Testi S. et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:155-160.
32. Cornish K. Assessment of the risk of type I latex allergy sensitization or reaction during use of products made from latex derived from guayule and other alternative rubber producing species. *Rubber Sci*. 2012;25:139-155.
33. Nucera E., Aruanno A., Rizzi A. et al. Latex Allergy: Current Status and Future Perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020 Sep 28;13:385-398. doi: 10.2147/JAA.S242058. PMID: 33061465; PMCID: PMC7532063.
34. Hiebl W., Gunther B., Meinert H. Substances for staining biological tissues: use of dyes in ophthalmology. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005; №222: 309-311.
35. Harper N.J.N., Cook T.M., Garcez T. et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018 Jul;121(1):159-171. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.014. PMID: 29935567.
36. Volcheck G.W., Mertes P.M. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:525-546.
37. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S. et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39. doi: 10.1111/all.13599. PMID: 30216468.
38. Quiralte J., Blanco C., Delgado J. et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:182-188.
39. Hofer K.N., McCarthy M.W., Buck M.L. et al. Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. *Ann Pharmacother*. 2003;37: 398-401.
40. Asserhøj L.L., Mosbech H., Kroigaard M. et al. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth*. 2016;116:77-82.
41. Kvisselgaard A.D., Krøigaard M., Mosbech H. et al. No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:149-155.
42. Garvey L.H. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22:6814-6824.
43. Kjær B., Krøigaard M., Garvey L.H. Oxytocin use during caesarean sections in Denmark – are we getting the dose right? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60:18-25.
44. Opstrup M.S., Mosbech H., Garvey L.H. Allergic sensitization to ethylene oxide in patients with suspected allergic reactions during surgery and anesthesia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:269-270.
45. Listyo A., Hofmeier K.S., Bandschapp O. et al. Severe anaphylactic shock due to ethylene oxide in a patient with myelomeningocele: successful exposure prevention and pretreatment with omalizumab. *A A Case Rep*. 2014;2:3-6.
46. Tsur A., Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014;69:1251-1257.
47. Cherry T., Steciuk M., Reddy V.V. et al. Transfusion-related acute lung injury: past, present, and future. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:287-297.
48. Ring J., Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1:466-469.
49. Enricht T., Chau-Lim E., Duda E. et al. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. *Ann Allergy*. 1989;62:302-305.

## Сведения об авторе

Ищенко Оксана Владимировна - д.м.н., зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 17.01.2022 г.