

ПРЕДОПЕРАТИВНЫЙ СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ (ЛН)

© 2018 г. Ж. П. Васнева*, Н. Н. Филиппова

*E-mail: vasneva@list.ru

АО «Самарский диагностический центр», Самара, Россия

У пациентов с ЛН и здоровых доноров исследовали специфическую активацию лейкоцитов методом цитометрии по динамике экспрессии CD45 (CD45-тест) и CD63 (базофильный тест), по выбросу ионов калия, уровню специфических ЦИК в тест-системе *in vitro* с препаратами для общего наркоза. В CD45-тесте активация лейкоцитов у пациентов с ЛН отмечалась в 71,3%, наиболее часто с кетамин. Активация лейкоцитов по выбросу ионов калия, — у 10% пациентов, наиболее часто с кетамин (50%) и сибазоном (25%). Повышение уровней специфических ЦИК — у 23,3% пациентов, наиболее часто с кетамин (50%) и промедолом (30%).

Ключевые слова: CD45-тест, лекарственная непереносимость, анестезирующие препараты

DOI: 10.31857/S102872210002619-5

Адрес: 443093, г. Самара, ул. Мяги, дом 12, кв. 59, Васневой Ж. П. Тел.: 8 9033 085 869; E-mail: vasneva@list.ru.

Авторы:

Васнева Ж. П., к.б.н., врач-лаборант высшей категории отдела лабораторной диагностики АО «Самарский диагностический центр», Самара, Россия; e-Library SPIN: 3019–7502;

Филиппова Н. Н., врач-лаборант высшей категории отдела лабораторной диагностики АО «Самарский диагностический центр», Самара, Россия.

Введение. Проблема предотвращения анафилактических реакций на лекарственные препараты (ЛП) особую актуальность приобретает во время интраоперативной анестезии, когда используется от 5 до 14 препаратов с разноплановым действием. Смертность в данных ситуациях колеблется от 0,05% до 9%, а в ряде стран (за 1997–2005 гг.) возросла на 300% [1]. Истинная распространенность интраоперативных анафилактических реакций (ИАР) изучена недостаточно, поскольку лишь в некоторых странах создана действенная система сбора и анализа информации. Кроме того, существуют и географические особенности эпидемиологии ИАР. Так, во Франции за 6 лет (2010–2016 гг.) ИАР участились в 4 раза и составили 1: 1250–1:18600, в Бразилии — 1 на 3000 процедур [1, 2]. В Австралии (за 1997–2005 гг.) встречаемость ИАР возросла на 150%. Аллергический генез ИАР подтверждается от 37,4% до 85% случаев, у детей — в 45,9% [2, 3]. В основном, отмечают ИАР на мышечные релаксанты: от 22,6% до 59,0%, у детей — 31,97%, частота которых во Франции составляет 1:1250–1:10000 анестезий, в Австралии и Новой Зеландии реже — 1:

10000–1:20000 [1, 2]. По данным Mertes P. M. et al. (2011), встречаемость ИАР на фентанил составила 22,6%, пропофол — 55,8%, кетамин — 2,3% случаев. Превентивный предоперативный скрининг пациентов с ЛН представляет серьезную методическую проблему. Это связано с тем, что не существует единого подхода в определении возможного механизма ИАР: аллергический, псевдоаллергический, токсический или психогенный. За рубежом, в основном, отдается предпочтение тестам *in vivo* (кожные — 40%, провокационные — 50%), удельная доля *in vitro* тестов не превышает 5%, среди которых наиболее используемым является базофильный тест (БАТ). По данным Descuere I. I. et al. (2017), чувствительность и специфичность БАТ к мышечным релаксантам варьирует 38,5%–92% и 85,7%–100%, соответственно. На данный момент не существует универсального теста *in vitro*, позволяющего провести превентивную специфическую диагностику. При решении данной проблемы нами был разработан CD45-тест, в рамках которого определяется коэффициент сенсibilизации (K_{CD45}) по динамике интенсивности флуоресценции CD45⁺-лейкоцитов в тест-системе с ЛП относительно контрольной пробы методом цитометрии. Известно, что антиген CD45 структурно ассоциирован как с антигенраспознающими комплексами Т-лимфоцитов, так и с рецепторами лейкоцитов: FcεRI моноцитов и базофилов, с CD16 на НК-клетках [4].

Целью данной работы явилось исследование особенностей поведения антигена CD45 у пациентов с ЛН в тест-системе *in vitro* с препаратами,

используемыми для общего наркоза, и других показателей клеточного специфического иммунитета.

Материалы и методы. Обследовали 60 здоровых взрослых доноров и 390 пациентов с ЛН (1650 исследований) (25–70 лет, женщины – 90%) с 2011 по 2017 год, направленных на предоперативный скрининг с использованием фентанила, кетамина, маркаиона, нарропина, промедола, тракриума, трамадола, реланиума, сибазона, пропофола и эсмерона. В периферической крови определяли $КC_{CD45}$ (ФИТЦ МКАТ к CD45 серии LT, НПО «Сорбент», Россия) [патент № 2295726 РФ], коэффициент активации базофилов ($КА_{CD63}$) (ФИТЦ МКАТ к CD63, «BD», США) [1] с использованием VDCaliburFacs («BD» США), $КC_{K+}$ по выбросу ионов калия (заявка на изобретение № 2008136594) и коэффициента преципитации (КП) по уровню специфических циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (заявка на изобретение № 2008136592).

Результаты. За 7 лет число пациентов, нуждающихся в данном виде обследования, возросло в 2 раза (2011 г. – 32, 2017 г. – 62), количество исследований – в 2,5 раз (2011 г. – 119, 2017 г. – 300). Повышенный $КC_{CD45}$ ($> 0,3$) у пациентов с ЛН, в среднем, был выявлен в 71,3% случаев: 2011 г. – 78%, 2012 г. – 72,2%, 2013 г. – 72%, 2014 г. – 76,2%, 2015 г. – 67,8%, 2016 г. – 65%, 2017 г. – 71% случаев. Повышенные $КC_{CD45}$ к одному препарату были выявлены у 31,1% пациентов, к двум и более – у 40%. В группе здоровых доноров повышенные $КC_{CD45}$ отмечались в 10% случаев. При сопоставлении особенностей поведения антигена CD45 лимфоцитов в пробе после инкубации с ЛП в 83,5% случаев отмечалось снижение (более, чем на 30%) экспрессии CD45 на лейкоцитах относительно контроля. Наиболее часто снижение экспрессии CD45 лейкоцитов отмечалось под воздействием кетамина (20,0% пациентов), в тест-системе с сибазоном, реланиумом, пропофолом и промедолом – 17,6%, 16,6%, 15% и 11,5% случаев, соответственно, с остальными ЛП – менее, чем в 5% случаев. Повышение экспрессии CD45 на лейкоцитах более, чем на 30% отмечалось в тест-системе с пропофолом (35% случаев). Снижение экспрессии CD45 на лимфоцитах не превышало 20,0% и наблюдалось значительно реже – в среднем, в 5% случаев. В ряде случаев CD45-тест проводили одновременно с БАТ. На фоне снижения экспрессии CD45 лейкоцитов ($КC_{CD45} > 0,3$) после инкуба-

ции с ЛП активация базофилов ($КА_{CD63} > 1,0$), сопровождаемая процессами дегрануляции, была зарегистрирована только у одного пациента (2,8%) в тест-системе с сибазоном. Регистрируемое нами снижение экспрессии CD45 на лейкоцитах в тест-системе с ЛП *in vitro* у пациентов с ЛН свидетельствует об активации сенсibilизированных лейкоцитов. Снижение экспрессии рецепторов лейкоцитов у пациентов с анафилактическими реакциями на мышечные релаксанты было выявлено и в работах других авторов [2]. Активация лейкоцитов, сопровождаемая выбросом ионов калия, в тест-системе с кетамином, сибазоном, реланиумом, пропофолом и промедолом отмечалась у 10% пациентов ($КC_{K+} > 0,2$), среди которых наиболее часто с кетамином (50% пациентов) и сибазоном (25%). Повышение КП ($> 0,2$) в тест-системе с этими препаратами, свидетельствующее о присутствии ЦИК-образующих специфических антител, отмечалось у 23,3% пациентов, среди которых наиболее часто с кетамином (50%) и промедолом (30%).

Выводы. Т.о., можно заключить, что снижение экспрессии CD45 лейкоцитов в тест-системе с лекарственными препаратами у пациентов с ЛН может служить показателем специфической активации сенсibilизированных лейкоцитов, что, в свою очередь, позволяет провести превентивную диагностику с целью подбора более безопасного ЛП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mertes P.M., Volcheck G.W., Garvey L.H., Takazawa T., Platt P.R., Guttormsen A.B., Tacquard C. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med.* 2016, 45, 758–67.
2. Pereira C., Almeida D., Frada R., Falcao F., Costa A., Machado H.S. Hypersensitivity reactions during anaesthesia care: an 11-year experience from a tertiary hospital. *Journal of Anesthesia & Clinical Research.* 2017, 8:8.
3. Jonsson F., Chaisemartin L., Granger V., Gillis C., Gouel A., Neukirch C., Dib F., Nicaise P.R., Longrois D., Tubach F., Martin S., Bruhns P. *Clinical and Translational Allergy.* 2016, 6 (Suppl. 3), 5.
4. Trowbridge I.S., Ostergaard H.L., Johnson P. CD45: a Le-specific member of the protein tyrosine phosphatase family. *Biochimica et Biophysica Acta* 1991, v. 1095, 46.
5. Зурочка А.В., Черешнев В.А., Усова Ю.А. Базофилы. Латентная сенсibilизация. Екатеринбург: УрО РАН, 2012. – 133 с. [Зурочка А.В., Черешнев В.А., Усова Ю.А. Basophiles. Latent sensibilization. Uro RAN, 2012. – 133 p.]

PREOPERATIVE SCREENING OF THE DRUG HYPERSENSITIVITY (DHS) PATIENTS

© 2018 Zh. Vasneva*, N. Filippova

*E-mail: vasneva@list.ru

Samara Diagnostic Centre, Samara, Russia

The leucocyte specific activations on the dynamic expression of CD45-antigen (CD45-test) and CD63 (Basophyl-test) by the flow cytometry, the specific potassium – ions ejection (K⁺-test) and CIC – specific levels (CIC-test) to the perioperative anaesthesia in the DHS patients and healthy donors were assessed. The leucocyte activation of the DHS patients was revealed in 71,3%, most often with a ketamine used by CD45- test. The leucocyte activation by K⁺-test – for 10% patients, most often with ketamine (50%) and sibazon (25%). The CIC specific levels increased were obtained in 23,3% patients, most often with ketamine (50%) and promedol (30%).

Key words: CD45-test, drug hypersensitivity, perioperative anaesthesia

Authors:

Vasneva Zh., ☒ PhD, laborant doctor of the Diagnostic Laboratory Department of the Samara Diagnostic Centre, Samara, Russia;

E-mail: vasneva@list.ru;

Filippova N., laborant doctor of the Diagnostic Laboratory Department of the Samara Diagnostic Centre, Samara, Russia.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В КЕРАТИНОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ С АКРОХОРДОНАМИ ВИРУСНОГО И НЕВИРУСНОГО ГЕНЕЗА

© 2018 г. Л. В. Ганковская¹, Е. Д. Меркушова¹, И. В. Хамаганова¹,
А. Б. Филина², О. А. Свитич^{1,2*}

*E-mail: svitichoa@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия

На данный момент среди доброкачественных опухолей кожи одно из центральных мест занимают акрохордоны, предпосылкой возникновения которых является ВПЧ, а важнейшую роль в патогенезе развития играют факторы врожденного иммунитета, чрезмерная активация которых, например TLR9, может вести к развитию других патологий. Цель работы: оценка изменений компонентов системы врожденного иммунитета (TLR9 и TNF α) при акрохордонах вирусного и не-вирусного генеза. Материалы и методы: в качестве изучаемого материала использовали 62 образца – удаленные методом электрокоагуляции акрохордоны, и 62 образца здоровой кожи пациентов с данной патологией. В кератиноцитах определяли уровни экспрессии генов TLR9 и TNF α . Результаты и обсуждение: у пациентов с акрохордонами вирусной природы достоверно снижался уровень экспрессии гена TLR9 в кератиноцитах из пораженной ткани в 3,8 и из здорового участка – в 1,5 раз. У пациентов с акрохордонами вирусной этиологии выявлено достоверное снижение уровня экспрессии генов IFN β и IL28b в 1,9 и 1,3 раза соответственно. Полученные данные согласуются с исследованиями ряда авторов, которые показали, что при папилломавирусной инфекции наблюдается сниженный уровень провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: акрохордон, TLR9, IFN β

DOI: 10.31857/S102872210002620-7

Адрес: 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5 А, Свитич Оксана Анатольевна.

Тел. +79096915157, E-mail: svitichoa@yandex.ru;

Авторы:

Ганковская Л. В., профессор, д.м.н., зав. кафедрой иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный иссле-

довательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Меркушова Е. Д., ассистент кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия;