

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-450-461

UDC 616.072:612.017:616-056.3:615.4

Nikolenko D. E., Prylutskiy O. K., Zadornova A. P.

ANAPHYLAXIS TO VASCULAR INJECTION OF TOMOHEXOL IN A PATIENT FROM THE RISK GROUP (A CLINICAL CASE)

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

d.nikolenko@pdmu.edu.ua

Anaphylaxis is a state of hypersensitivity and decreased resistance to antigenic effects. The formation of IgE reagent antibodies by plasmocytes with their fixation on the surface of tissue basophils (mastocytes) is the immunological stage and the essence of human sensitisation. The interaction of the antigen with IgE (immunological stage) is called anaphylaxis. The release of primary mediators of anaphylactic reaction in the first minutes as a result of mast cell degranulation is the pathochemical stage of type I anaphylaxis. Degranulation products act directly on the target smooth muscle cells. It provokes a systemic haemocirculatory disorder and the progression of life-threatening conditions of internal organs (pathophysiological stage). The study aims to analyse the side effects of tomohexol in an elderly patient with multiorgan pathology when administered intra-arterially for the diagnosis of patency of lower limb vessels with critical ischaemia. The material is the archival documentation of the autopsy case. A retrospective analysis of the patient's clinical examination, autopsy report and microsections of internal organs stained with hematoxylin and eosin; histochemically – with Mayer's toluidine blue (to determine the activity of mast cells in organ tissue); HBFP (hematoxylin basic fuchsin-picric acid) – to identify damage to cardiac muscle cells was conducted. It was established that the deceased with general atherosclerosis, subcompensated hypertension, chronic coronary heart disease, obesity, mixed goiter, nephrolithiasis, and liver fatty disease had a type I systemic anaphylaxis to repeated intra-arterial injection of tomohexol in an acceptable dose into the blood supply vessels of the lower extremity and coronary arteries. This reaction was based on the body's individual immunity to iodine-containing thyroid hormone. Vital organs underwent the greatest morphological and functional changes: lungs, heart, and brain due to severe haemomicrocirculation disorder, non-cardiogenic oedema, sudden insufficiency of blood oxygenation, stop of blood flow in the heart, and nephrotic syndrome. The leading role of an individual approach in examining the patient before the study of blood vessels with tomohexol has been established.

Key words: anaphylaxis, tomohexol, risk group.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine and is a fragment of the research work of the Department of Anatomy with Clinical Anatomy and Operative Surgery, according to the agreement on scientific cooperation: "Patterns of morphogenesis of tissue organs and neurovascular formations in normal, pathological and external factors". State registration number 0118U004457.

Introduction.

The introduction of intra-arterial (IA) administration of tomohexol, an iodinated radiographic contrast agent (iRCA), improves the quality of diagnosis of patency of affected human vessels [1, 2]. At the same time, the developers of this product and clinicians warn against its side effects in patients with health problems. These include cardiovascular diseases, thyroid dysfunction, and allergic conditions associated with IgE reagent antibodies [1, 2, 3]. At the same time, the adverse effects of medications on patients in the clinic range from 1.5 to 35%, and mortality in the world already ranks 5th after cardiovascular, traumatic and oncological diseases [4, 5, 6].

According to the instruction for the medical use of Tomohexol [1], approved by order of the Chairman of the Committee for Control of Medical Pharmacy of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated 3 May 2018, № 14822, 14824, 14825 and 14826, Tomohexol is a solution for injection with the active substance iohexol 755 mg (350 mg of iodine/ml in terms of 100% substance). It is an X-ray contrast agent of renotropic

water-soluble low osmolarity (code ATXV08AB02); its active substance contains three iodine atoms in one molecule and hydrocarbon chains with hydroxyl groups R2 and R3, which provide water solubility. According to the manufacturer and researchers, the product has not been deiodised. It is excreted by the kidneys in one hour during the day in an unchanged state without metabolites, which excludes the development of iodine allergy [1, 7].

The association of iohexol with blood plasma proteins in healthy people in the experiment is less than 2% and is considered clinically insignificant [1], but in our opinion, this is already a warning for sick and weakened patients at risk. It is also confirmed by the literature on thyrotoxic crisis and the direct effect of iodine-containing solution on the myocardium in the form of ischaemia and rhythm disturbance. Also, iodine in such substances penetrates the blood-brain barrier, accompanied by seizures. There are examples of "iodism" manifestations in mucous membranes and skin lesions similar to signs of hypersensitivity [8, 9]. It also refers to the impact on the patient's body of previously undiagnosed thyroid dysfunction in the form of hypothyroidism (in children) and functional autonomy of the gland in the elderly. It is also noted that when deiodinated, this agent can affect the function of this gland with hypothyroidism due to its pronounced selectivity [1, 10].

It has been reported that an overdose of an iRCA in vascular injections is also complicated by arrhythmias, myocardial infarction, cardiac arrest, coronary artery spasm, shock, vascular thrombosis, non-cardiac pulmo-

nary oedema, skin necrosis, eosinophilia in the skin, as well as acute renal failure and immune system hypersensitivity [11]. Thus, along with its better properties for obtaining clear angiography, tomohexol can be an extremely dangerous radiopharmaceutical for certain groups of patients [3, 6, 7, 10, 11].

It is known that before the hypersensitivity reaction to a certain antigen, its sensitisation is formed during the first week by forming Ig class E antibody (AB) to the antigen (AG). It is fixed on the plasma membrane of perivascular mast cells (synonyms: labrocyte, mast cell, tissue basophil), which are located in the loose connective tissue of the organs that are the first to experience the adverse effects of AG. In the case of hypersensitivity, IgE is fixed on the cells mentioned above for a long time. With repeated intake of the same AG, even in a low dose, it already reacts with IgE. It causes immediate excessive degranulation of mast cell mediators – histamine, heparin and others by exocytosis [12]. These cells are attributed to the function of regulating local homeostasis, anticoagulation, increasing the permeability of the blood-brain barrier with the formation of non-cardiac oedema of organ tissue, as well as participation in inflammatory processes and allergic reactions. Mast cells are detected in organ tissue by staining, for example, with Mayer's toluidine blue.

Usually, AGs enter the human body through the skin and mucous membranes, particularly the upper respiratory tract [13, 14]; less often – by injections, both intramuscular and directly into the blood, for example, IA (intra-arterial). The latter route delivers AG simultaneously to the tissues of various organs, so systemic activation of mastocytes occurs in the body [4].

Histologically, under light microscopy, mastocytes often appear as round or spindle-shaped cells with a small nucleus in the centre and dense chromatin (not activated chromatin). Under electron microscopy, the surface of these cells may have fragments of their membrane remaining after the release of certain mediators; the cytoplasm contains organelles, lipid droplets and a significant number of electron-dense specific granules. The last ones contain various bioactive substances, such as histamine, heparin, bradykinin, hyaluronic and chondroitin sulfuric acids, etc. [12, 15].

In patients with atopy (a predisposition to allergic reactions), histamine granules, eosinophil and neutrophil chemotaxis factors are the first to be released from mastocytes; heparin, anticoagulant and anticomplementary factors, chymase and tryptase (trypsin-like enzymes that cause tissue damage) are released more slowly.

When released from mastocytes, histamine is known to cause a sudden and immediate dilation of arterioles and blood capillaries while venules are constricted. Under blood pressure in the microcirculatory bed, capillary permeability increases, which is accompanied by severe swelling of the surrounding tissue, such as mucous membranes, with additional stimulation of mucus secretion. This is especially dangerous in the bronchial tree. Histamine also affects smooth muscles, which is accompanied by prolonged bronchiolar spasms with clinical manifestations of asphyxia. The release of heparin by mastocytes, due to the binding of antithrombin III and other factors in the blood, reduces the ability of blood to clot in blood vessels and decreases the permeability of intercellular substance. The important

role of these granules as a mediator of inflammation in the mucous membranes of internal organs is also indicated. The release of bradykinin by mastocytes leads to increased capillary permeability, and the release of a slow-reacting substance is accompanied by prolonged bronchiolar spasm and excessive contraction of their smooth muscles (Slow-reacting substance of anaphylaxis-SRS-A) [12].

The adverse effect of administering certain medications or infusion solutions into the blood vessels of the human body is known to occur in cases of individual immunity. It can manifest itself as anaphylaxis [16].

In individuals with atopy, mastocytes in the body tissues are already covered with antibodies specific to a particular AG – IgE. Among the clinical and anatomical forms of anaphylaxis, the most life-threatening is lightning-induced anaphylaxis with an asphyxial course. An important diagnostic feature of this form is broncho- and bronchiolospasm, which is accompanied by difficulty breathing, severe headache, urticaria, itching, tachycardia, or vascular collapse and leads to death within minutes (anaphylaxis type I) [17].

The aim of the study.

To conduct a retrospective analysis of the case of a lethal systemic hyperactive reaction of an elderly patient with a complex of chronic cardiovascular diseases, as well as thyroid and kidneys, to the IA administration of the iRCA – tomohexol.

Object and research methods.

The following methods were used:

1) autopsy protocol of a deceased patient from a side effect of the administration of IA tomohexol for the diagnostic purpose of determining the patency of the pelvic, left femoral and coronary arteries affected by atherosclerosis;

2) 5 µm thick microsections of internal organs after applying the following examination methods: a) examination microscopy of histological sections stained with hematoxylin and eosin; b) histochemical examination methods: staining of microsections with Mayer's toluidine blue (detection and determination of mastocyte activity); c) HBFP (hematoxylin basic fuchsin-picric acid) staining to identify damage to cardiac muscle cells [18].

Research results and their discussion.

A case from practice. Patient K., 60 years old, a resident of the village. Following a referral from the Central Regional Hospital, he was admitted to the regional Department of Vascular Surgery in a state of critical ischaemia and pain in the left lower extremity. He was admitted for angiography and possible surgical treatment. Retrospectively, the anamnesis revealed that the patient had a long history of atherosclerosis, hypertension II, grade 3 and obesity. He did not confirm any allergies to medications. Within three days, the patient was consulted by a cardiologist, allergist, and neurologist.

The patient was examined instrumentally and in the laboratory. On admission, the ECG showed an ectopic atrial rhythm. Ultrasonography of the left lower extremity vessels: atherosclerosis of the extremity vessels with occlusion, thrombosis of the left femoral artery, occlusion of the distal popliteal artery. In complete blood count: erythrocytes – $4.24 \times 10^{12}/l$, Hb – 128 g/l, Ht 41.2, ESR – 14 mm/h; leukocytes – $19.1 \times 10^9/l$; r/n – 12%, s/n – 56%, eosinophils – 3%, lymphocytes – 20%, monocytes – 9%, platelets – $196 \times 10^9/l$. Coagulogram: fibrinogen 2.3

g/l, prothrombin time 38.0 seconds; Quick 30%, APTT 30 seconds, INR 3.25. Biochemical blood test: creatinine – 120-124 $\mu\text{mol/l}$. Tryptase – 46.7 $\mu\text{g/l}$. Complete urine analysis: albumin 0.33 g/l.

Examination of the patient allowed clinicians to determine very high risk for examination with IA of iRCA. However, due to the critical and progressive ischaemia of the left lower extremity with muscle pain, it was decided to perform angiography of the blood supply pool to determine the degree of vascular patency and topography of the pathology and further surgical treatment. The patient's consent to undergo an examination with IA of iRCA was obtained. The patient was prescribed a standard surgery preparation regime; resuscitation measures were prepared.

The radiographic contrast agent tomohexol, which was stored in a glass vial according to the instructions, was used for the patient at a concentration of 350 mg/ml of iodine [1]. The administration of iRCA was performed by IA in a stream for the pelvic, left femoral and coronary arteries in a total volume of 50 ml in standard doses.

During the operation of pelvic angiography and angiography of the left lower extremity during the administration of tomohexol, the patient suddenly developed asystole. After 10 minutes of resuscitation, the patient regained sinus rhythm. Coronary angiography was performed on an urgent basis. On the cito, the patient consulted with an allergist and cardiologist about further actions, and blood was taken for a tryptase test.

Clinically acute at the time of re-administration of tomohexol solution, a severe adverse reaction of the patient's body with signs of shock occurred again, which was confirmed by laboratory tests (tryptase 46.7 $\mu\text{g/l}$).

Despite resuscitation and intensive care, the patient suffered a cardiac arrest amid artificial lung ventilation (ALV) and large doses of adrenomimetics. Resuscitation for 40 minutes was unsuccessful, and the patient's biological death was pronounced.

Pathology of the autopsy report. Retrospectively, the external examination of the deceased's body, according to the autopsy report, showed signs of increased nutrition in the form of grade III obesity (subcutaneous fat at the level of the sternum 4 cm, navel – 7.5 cm). The pallor of the skin, in our opinion, indicated blood loss. It is confirmed by multiple massive red-violet haematomas at the sites of vascular puncture during the admin-

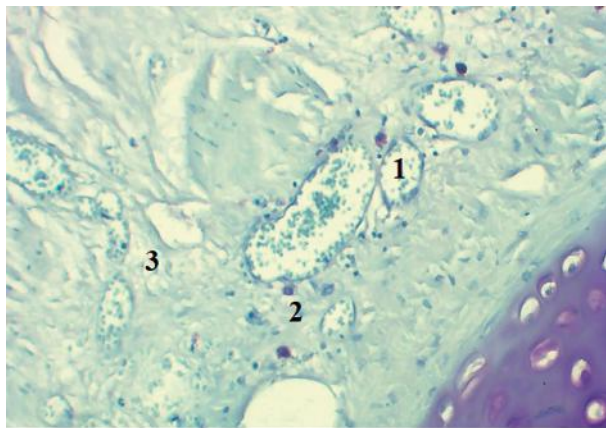


Figure 1 – Anaphylactic reaction in peribronchial tissue. Staining: toluidine blue. Magnification: x200. Markings: 1 – full blood flow of small vessels; 2 – perivascular location of mastocytes; 3 – interstitial oedema.

istration of iRCA: on the right and left in the areas of the axillary folds with the transition to the iliac folds, as well as in the skin of the upper third of the left thigh and the thickness of the abdominal wall of the suprapubic area. They can be equivalent to 0.5 litres in terms of blood volume.

During the body's internal examination, the organs' serous membranes are smooth, moist and shiny; the abdominal and pleural cavities are free of fluid and adhesions; the pericardial cavity contains 30 ml of clear fluid.

As a result of inadequate systemic organ haemodynamics, we believe there was a certain ischaemia and necrosis, primarily of the vascular endothelium, platelets, and the parenchyma and stroma of internal organs. At the same time, damage to the endothelium and blood elements provoked widespread widespread parietal thrombosis, especially in vessels with complicated atherosclerosis (aortas with fibrous, atheromatous plaques and ulceration; common carotid artery with atheromatous plaque and narrowed lumen by 30%; left femoral artery with fibrous and atheromatous plaques narrowing its lumen by 50% to 90% and popliteal artery).

Thus, oedema of the vital brain of the deceased patient was determined to be a pathogenetically significant complication. Its signs were a strangulated furrow on the cerebellar hemispheres. Histologically, this was manifested by perivascular and pericellular expansion of spaces in the organ tissue. According to the literature, this is due to the filtration and absorption processes of the blood-brain barrier [8]. In this case, there was a disorder of outflow from the organ tissue fluid foci rather than an increase in capillary permeability. It is explained by the fact that the histological structure of the basement membrane of brain capillaries is not lattice but continuous, two-layered, with endothelium adjacent to the inner layer [12].

Hemodynamic cerebral oedema that developed suddenly in the deceased patient, in our opinion, was due to acute heart failure and was caused by a disorder of venous outflow from the brain tissue.

The damage to astrocytes and neurons was more likely due to the lengthening of the diffuse pathway of oxygen and glucose along the concentration gradient rather than due to a disorder of their active transport [8].

The pathological examination of other vital organs – the lungs, retrospectively revealed that macroscopically, the external airways were free, the mucous membranes were pale grey, shiny, smooth. At the same time, there was translucent viscous mucus in the lumen with obstruction, especially of the small bronchi. The vascular pulmonary trunk and partial arteries did not contain blood, and small vessels of the lungs had liquid blood.

Histologically, the bronchioles and small bronchi showed signs of spasm in the form of narrowing of the lumen with mucus. Macrophages with hemosiderin were found in the alveoli; alveolar and interstitial oedema was present in the lungs; there was marked full blood of small vessels with erythrocyte stasis, sludge phenomenon and microthrombi. Massive accumulations of mastocytes with degranulation in the lung interstitium were noted (fig. 1) [12].

Thus, non-cardiogenic oedema was observed in the lung tissue due to damage to the capillary endothelium (membranous oedema). Degranulation of histamine by

mastocytes led to bronchiolar spasm, mucus hypersecretion, and insufficient sputum aspiration from the bronchi and trachea, led to lung tissue flattening in the distal areas in the form of atelectasis. The formation of atelectasis could also be facilitated by prolonged breathing during mechanical ventilation with a high concentration of oxygen, rapidly absorbed due to the leaching of nitrogen from the alveoli [8].

The following vital organ – the heart – was enlarged in size (12x11x6.5 cm; left ventricle thickness 1.8 cm) at the expense of the left ventricle and atrium; there were haemorrhages under the left ventricular endocardium (Minakov spots) associated with vacuolar hyperaemia during the work of the “empty” heart (right and left ventricles) due to blood loss. At autopsy, the muscle was light brown with small whitish foci; papillary muscles were thickened, and valve leaflets and chords were not deformed but slightly thickened. The coronary arteries had a tortuous course, with circular fibrous plaques, sometimes with atheromatosis, and a ¼ narrowing of the lumen at autopsy.

According to the literature, the myocardial microcirculation is represented by arterioles, precapillaries, and capillaries in loose connective tissue. They accompany every heart muscle. The endothelium of capillaries has pores that provide high permeability to the vessels to deliver oxygen and nutrients to the myocardium during the diastolic phase of the organ. The venous system of the heart vessels significantly prevails over the arterial system by volume [19]. A retrospective analysis of the myocardial microsection of this fatal case revealed interstitial oedema, which led to the disruption of cardiomyocytes and perivascular connective tissue. Toluidine blue staining by Mayer revealed mastocytes with degranulation in the loose connective tissue. The loss of transverse striation in hypertrophied cardiomyocytes was characteristic, as well as pronounced foci of fuchsinophilic degeneration in the form of severe myocytolysis in HBFP staining. As a consequence of contractile changes in cardiomyocytes, myofibrils were disintegrated deeply (fig. 2).

Thus, an acute disturbance of energy metabolism was observed in the myocardium. In the case of glycogen staining (PAS reaction), it would be possible to confirm the area of cardiomyocyte damage due to hypoxia in the form of loss of glycogen granules [18]. The phenomena of myocytolysis against the background of interstitial, perivascular and intramural oedema are characterised by “cardiac muscle death” (fig. 2) [20]. At the same time, a direct thyrotoxic effect on the myocardium with ischaemia and cardiac arrhythmia is not excluded.

A retrospective analysis of the pathological examination of the liver revealed a slightly increased organ size, which had a dense-elastic consistency and a light brown colour. Microscopically, the parenchyma was relatively full-blooded in the centre of the lobules, the sinusoids were dilated, and diffuse large-droplet fatty degeneration in the form of hepatocyte vacuolation with nucleus displacement to the periphery of the cytoplasm, sometimes foamy (probably due to rapid glycogen loss) was observed.

A pathological retrospective examination of the kidneys, in this case, revealed that macroscopically under the capsule, they showed signs of finely wrinkled with single scars; at autopsy, they were unevenly full of blood

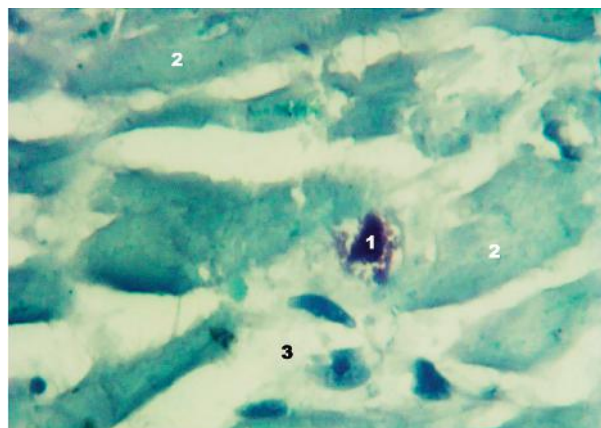


Figure 2 – «Muscular death of the heart». Staining: HBFP. Magnification: x1000.

Markings: 1 – mast cell degranulation in the loose myocardial connective tissue; 2 – fuchsinophilic degeneration of hypertrophied cardiomyocytes; 3 – myocardial interstitial oedema.

with cortical ischaemia and moderate hyperaemia of the medulla; calyces and pelvis were stretched due to the presence of multiple concretions from 0.3 to 3.5 cm in diameter; ureters with free lumen. Histological examination revealed poor blood of arteries and arterioles; poor full of blood of glomeruli and venules; severe multiple necrosis of the proximal tubule epithelium; hyalinosis of afferent arterioles and part of glomeruli; connective tissue proliferation with lymphoid infiltration, interstitial oedema.

Thus, in the kidneys, against the background of chronic subcompensated hypertension, renal artery atherosclerosis, nephrolithiasis, manifestations of acute renal failure were identified. The last one, in the form of probably toxic nephropathy, as indicated by the patient's urine laboratory test, is a nephrotic type of proteinuria in the form of low molecular weight albumin (0.33 g/l); an increase in blood creatinine level from 120 $\mu\text{mol/l}$ (before the administration of iRCA) to 124 $\mu\text{mol/l}$ after surgery. Creatinine was formed from the creatine of myocytes that were destroyed under severe hypoxia of both the left thigh muscles and myocardium. The last one confirms a violation of the homeostatic function of the kidneys of both prerenal and renal genesis [21]. Namely, this was preceded by acute intrarenal allergic vasoconstriction with cortical ischaemia, which slowed glomerular filtration; later, it was apparently associated with the toxic effect of creatinine and iRCA on the renal parenchyma, which has a tropism for the kidneys [1].

A retrospective analysis of the thyroid gland pathomorphologically revealed typical clinical and anatomical “masks” of hypothyroidism, namely severe general atherosclerosis caused by elevated levels of total cholesterol and low-density lipoproteins; hypertension, mild iron deficiency anaemia (Hb 128 g/l) and probably secondary endocrine obesity of the third degree [21].

Histologically, focal hyperplastic, sometimes significant, increase of irregularly shaped follicles was observed in the thyroid tissue. They were covered with a flattened epithelium containing unevenly stained eosin colloid with signs of poor resorption. A smaller part of the gland parenchyma consisted of follicles with regressive changes, colloid content, more often outside the follicles, and round-cell infiltration (fig. 3).

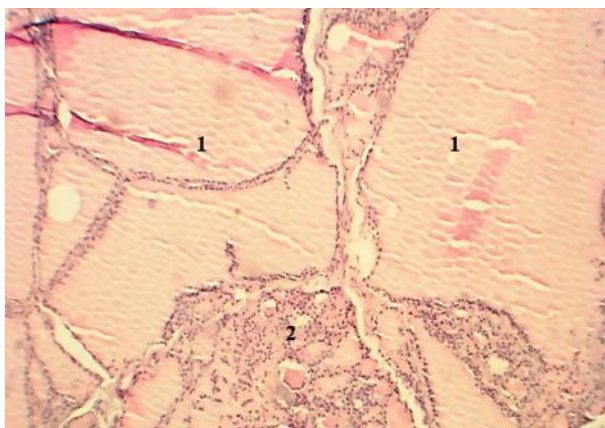


Figure 3 – Mixed colloid goiter. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: x200. Markings: 1 – cystic change of follicles; 2 – follicles with wall destruction and extrafollicular colloid location and lymphoid infiltration.

Considering that the thyroid gland is a barrier organ that prevents immune cells from contact with the AG of the gland, the appearance of an extrafollicular colloid in it indicates a violation of the integrity of its specialised histo-hematological barrier.

According to the literature, the colloid is a latent antigen of the thyroglobulin hormone (an iodine-containing hormone that affects basic metabolism) secreted by the follicular epithelium into the follicular lumen [21, 22].

Thus, in the case of determination of thyroid-stimulating hormone or IgE in the blood, it could be assumed that this deceased, as a result of morphological damage to the thyroid follicles by T-lymphocytes-effectors, had a state of hypersensitivity of the body – active sensitisation. It probably consisted of activated antigen-specific lymphocytes, their proliferation and the formation of AB, or sensitised T-effectors to the glycoprotein of the hormone thyroglobulin.

We believe that there was a need in the clinic before the examination with iRCA to pre-diagnose hypothyroidism with the most sensitive screening test of serum thyroid-stimulating hormone content, because it may also have been a risk factor in a patient from a region with moderate iodine deficiency in water and food (according to the map of the region from the Internet)[21].

In other organs, uneven full blood was noted, with small foci of haemorrhage in some places.

Thus, in the development of systemic anaphylaxis type 1, which led to death, we believe that the only provoking factor was the iRCA substance – tomohexol. The basis of this reaction was the known binding of AG (iodine) to AB IgE in a person with individual intolerance to it in the form of sensitisation to iodine-containing thyroid hormone. The most severe morphological and functional changes due to the influence of sensitised mast cells were experienced by vital organs: lungs (in the form of significant bronchiolar spasm and mucus hypersecretion, haemomicrocirculation disorder and oedema, clinical – asphyxia; heart – due to sharply reduced and insufficiently oxygenated blood supply from the lungs (“empty heart”) and lack of blood supply to its diastole due to coronary artery blood filling deficiency and severe myocardial intoxication with myocytolysis and cardiac rhythm disorder; brain (due to oedema caused by venous outflow disorder in acute heart fail-

ure and toxic damage to neurocytes, which led to the cerebellum being wedged into foramen magnum; in the thyroid gland – a hyperplastic process in the organ-specific epithelium with a significant increase in follicles against the background of regressive changes in the parenchyma damaged by immune cells.

In other organs, manifestations of an allergic reaction to the iRCA in the form of vascular dilatation and uneven blood filling, as well as severe necrotic damage to the tubular epithelium in the kidneys, and severe large-droplet fatty and carbohydrate degeneration in the liver were also noted.

Conclusions.

1. In a patient with severe general vascular atherosclerosis, coronary heart disease, hypertension of the third degree, critical ischaemia of the left lower extremity with the diagnostic purpose of establishing the patency of the arteries of its blood supply by injection of tomohexol 755 – 50 ml, a fatal immediate systemic anaphylaxis occurred, which had the following signs:

- a) degranulation of sensitised mastocytes (confirmed by Mayer’s toluidine blue staining) in the loose connective tissue of the mucous membranes of the bronchial tree and around the heart vessels;
- b) bronchiolospasm with bronchial mucus obstruction and clinical asphyxia;
- c) dilatation of arterioles of internal organs;
- d) ischaemic and toxic iodine damage to cardiomyocytes, confirmed by HBFP staining (haematoxylin basic fuchsin-picric acid) and diagnosis of trypsin-like enzyme trypcase;
- e) blood deposition in veins, interstitial (non-cardiogenic) oedema of internal organs (lungs, myocardium, brain);
- f) blood clots in micro- and macrovessels.

2. In order to prevent an adverse reaction in a high-risk patient to tomohexol administration, it is possible in the clinic to:

- a) discuss premedication in advance, as well as the slow introduction of the drug into the arterial vessels;
- b) conduct traditional skin tests with iRCA to diagnose possible sensitisation to iodine;
- c) determine the IgE reagin antibodies in the patient’s serum;
- d) conduct a thorough medical history, especially in those at risk for iodine deficiency, and check the gland’s function before the iRCA examination.

3. To determine postmortem the hypersensitivity of the immune system to tomohexol, the pathologist should determine the IgE reagin antibodies in cadaveric blood.

Prospects for further research.

Development of an algorithm for clinical and pathological analysis of cases of hypersensitivity reactions to introducing medicines in therapeutic doses into the patient’s body for medical indications.

АНАФІЛАКСІЯ НА СУДИННУ ІН'ЄКЦІЮ ТОМОГЕКСОЛУ У ПАЦІЄНТА ІЗ ГРУПИ РИЗИКУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

d.nikolenko@pdmu.edu.ua

Анафілаксія – стан підвищеної чутливості та зниження стійкості організму до дії антигену. Утворення плазмоцитами антитіл-реагінів IgE з фіксацією їх на поверхні тканинних базофілів (мастоцити) становить імунологічну стадію і сутність сенсibiliзації організму людини. Взаємодія антигену, при повторному надходженні, з IgE (імунологічна стадія) є анафілаксією. Вивільнення первинних медіаторів анафілактичної реакції в перші хвилини в результаті дегрануляції мастоцитів, становить патохімічну стадію анафілаксії I типу. Продукти дегрануляції діють безпосередньо на гладком'язові клітини-мішені. Це провокує системний розлад гемоциркуляції, прогресування життєвозагрожуючих станів внутрішніх органів (патофізіологічна стадія). Метою дослідження є аналіз побічної дії томогексолу у померлого похилого віку із поліорганною патологією при внутрішньоартеріальному введенні з метою діагностики прохідності судин нижньої кінцівки з критичною ішемією. Матеріал – архівна документація випадку розтину. Проведений ретроспективний аналіз клінічного обстеження хворого, протокол розтину та мікропрепаратів внутрішніх органів, пофарбованих гематоксилином та еозином; гістохімічно – толуїдиновим синім за Майєром (з'ясування активності мастоцитів в тканині органів); за ГОФП (гематоксилін основний фуксин-пікринова кислота) – ідентифікація пошкодження м'язових клітин серця. Встановлено у померлого з загальним атеросклерозом, субкомпенсованою формою гіпертонічної хвороби, хронічною ішемічною хворобою серця, ожирінням, змішаним зобом, нефролітіазом, ожирінням печінки відбулась системна анафілаксія I типу на багаторазове внутрішньоартеріальне струмкове введення томогексолу в допустимій дозі в судини кровопостачання нижньої кінцівки та коронарні артерії. В основі цієї реакції була індивідуальна несприйнятливості організму до йодвмісного гормону щитоподібної залози. Найбільших морфологічних змін зазнали життєвоважливі органи: легені, серце, головний мозок через тяжкий розлад гемомікроциркуляції, некардіогенний набряк, раптову недостатність оксигенації крові, припинення кровотоку в серці, нефротичний синдром. Встановлена провідна роль індивідуального підходу в обстеженні пацієнта перед дослідженням судин томогексом.

Ключові слова: анафілаксія, томогексол, група ризику.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, згідно угоди про наукове співробітництво: «Закономірності морфогенезу органів тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників». Державний реєстраційний номер 0118U004457.

Вступ.

Впровадження в медицину внутрішньоартеріального (ВА) введення томогексолу – йодованої рентгенконтрастної речовини (ЙРКР), покращує якість діагностики прохідності уражених судин людини [1, 2]. Разом із тим самі розробники даного засобу та клініцисти застерігають від його побічної дії у пацієнтів із відхиленнями у здоров'ї. Серед них – серцево-судинні захворювання, порушення функції щитоподібної залози, алергічні стани, пов'язані із антитілами-реагінами IgE [1, 2, 3]. При цьому побічна дія у пацієнтів на медичні засоби в клініці складає від 1,5 до 35%, а летальність у світі вже посідає 5-е місце після серцево-судинних, травматичних та онкологічних захворювань [4, 5, 6].

Згідно інструкції з медичного застосування томогексолу [1], затвердженого Наказом голови Комітету контролю медичної фармації МОЗ Республіки Казахстан від 3.05.2018 р. за №14822, 14824, 14825 та 14826, томогексол є розчином для ін'єкцій з ак-

тивною речовиною йогексол 755 мг (350 мг йоду/мл у перерахунку на 100% речовину). Він є рентгенконтрастним ренотропним водорозчинним низькомолярним (код АТХV08AB02) засобом; його активна речовина містить 3 атоми йоду в одній молекулі і вуглеводневі ланцюжки з гідроксильними групами R2 та R3, що забезпечують водорозчинність. Як зазначає виробник і дослідники, засіб не дейдується і видалюється нирками вже через одну годину впродовж доби в незміненому стані без метаболітів, що виключає розвиток алергії на йод [1, 7].

Зв'язок йогексолу із білками плазми крові у здорових людей в експерименті хоча і становить менше 2% і вважається клінічно не значущим [1], однак, на нашу думку, це вже є пересторогою для хворих і ослаблених пацієнтів із групи ризику. Це підтверджують і літературні дані про тиреотоксичну кризу і прямий вплив йодвмісного розчину на міокард у вигляді ішемії та порушення його ритму. Також йод в таких речовинах проникає через гемоенцефалічний бар'єр, що супроводжується судомами. Наводяться приклади прояву «йодизму» у вигляді уражень слизових оболонок, шкіри, які подібні до ознак гіперчутливості [8, 9]. Йдеться також і про вплив на організм хворого раніше не діагностованого порушення функції щитоподібної залози у вигляді гіпотиреозу (у дітей), функціональної автономії залози в осіб похилого віку. Наголошується також, що при дейодуванні даний засіб може впливати на функцію цієї залози з

гіпотиреозом через виражену до неї вибірковість [1, 10].

Повідомляється, що передозування йРКР при судинних ін'єкціях також ускладнюється аритміями, інфарктом міокарда, зупинкою серця, спазмом коронарних артерій серця, шокним станом, тромбозом судин; некардіальним набряком легень; некролізом шкіри, еозинофілією в шкірі, а також гострою нирковою недостатністю та гіперчутливістю імунної системи [11]. Таким чином, поряд з більш якісними властивостями, щодо отримання чіткої ангиографії, томогексол може являти собою і вкрай небезпечну йРКР для окремих груп хворих [3, 6, 7, 10, 11].

Як відомо, перед реакцією гіперчутливості організму до певного антигену, формується впродовж першого тижня його сенсибілізація із утворенням на антиген (АГ) антитіла (АТ) Іg класу Е. Він фіксується на плазматичній мембрані периваскулярних мастоцитів (синоніми: лаброцит, тучна клітина, опасиста клітина, тканинний базофіл), які розташовані у пухкій сполучній тканині органів, що першими відчувають на собі негативний вплив АГ. У випадку розвитку гіперчутливості організму, ІgЕ фіксується на вище названих клітинах вже на тривалий час. При повторному надходженні цього ж АГ, навіть у малій дозі, він вже реагує з ІgЕ і спричиняє негайну надмірну деградацію медіаторів мастоцитів – гістаміну, гепарину та інших шляхом екзоцитозу [12]. Даним клітинам приписують функцію регуляції місцевого гомеостазу, антикоагуляційну функцію, підвищення проникності гемотканинного бар'єру з утворенням несерцевого набряку тканини органів, а також участь у запальних процесах та алергічних реакціях. Мастоцити виявляють в тканині органів фарбуванням, наприклад, толуїдиновим синім за Майєром.

Зазвичай АГ потрапляють в організм людини через шкіру, слизові оболонки, зокрема верхніх дихальних шляхів [13, 14]; рідше – шляхом ін'єкцій як внутрішньо-м'язових, так і безпосередньо в кров, наприклад ВА (внутрішньо-артеріально). Останній шлях доставляє АГ одночасно до тканин різних органів, тому в організмі відбувається системна активація мастоцитів [4].

Гістологічно при світловій мікроскопії мастоцити частіше виглядають як клітини округлої чи веретеноподібної форми з невеликим ядром в центрі із щільним розташуванням хроматину (не активованій хроматин). При електронній мікроскопії поверхня даних клітин може мати уривки своєї мембрани, що залишаються після викиду певних медіаторів; в цитоплазмі знаходяться органели, ліпідні краплі і значна кількість електроннощільних специфічних гранул. Останні містять різні біоактивні речовини – гістамін, гепарин, брадикінін, гіалуронову та хондроїтинсірчасту кислоти та інше [12, 15].

У хворих з atopією (схильність до алергічних реакцій) першими із мастоцитів вивільнюються гранули гістаміну, а також фактори хемотаксису еозинофілів та нейтрофілів; повільніше – гепарин, антикоагулянтний та антикомплементарний фактори, а також хімаза і триптаза (трипсиноподібні ферменти, які викликають ушкодження тканин).

Гістамін при вивільненні з мастоцитів, як відомо, призводить до раптового і миттєвого розширення артерій і кровоносних капілярів при одночасному

звуженні венул. Під тиском крові в мікроциркуляторному руслі підвищується проникність капілярів, що супроводжується сильним набряком оточуючої тканини, наприклад, слизової оболонки із додатковою стимуляцією секреції слизу, що особливо небезпечно в бронхіальному дереві. Також гістамін впливає на гладкі м'язи, що супроводжується тривалим спазмом бронхіол із клінічним проявом ядухи. Вивільнення мастоцитами гепарину, через зв'язування в крові антитромбіну ІІІ та інших факторів, знижується здатність крові до згортання в судинах, зменшується проникність міжклітинної речовини. Вказується на важливу роль даних гранул і, як медіатора запалення в слизових оболонках внутрішніх органів. Вивільнення мастоцитами брадикініну веде до посилення проникності капілярів, а викид повільно реагуючої субстанції супроводжується довготривалим спазмом бронхіол і надмірним скороченням їх гладких м'язів (Slow-reacting substance of anaphylaxis-SRS-A) [12].

Побічна дія на введення в судини організму людини деяких медичних препаратів чи інфузійних розчинів виникає, як відомо, при його індивідуальній несприйнятливості. Вона може проявитись у вигляді анафілаксії [16].

В осіб з atopією мастоцити в тканинах організму вже вкриті специфічними до певного АГ антитілами – ІgЕ. Серед клініко-анатомічних форм анафілаксії виділяють найнебезпечнішу для життя пацієнта – блискавичну, із асфіктичним перебігом. Важливою діагностичною ознакою якої є бронхо- та бронхіолоспазм, що супроводжується утрудненим диханням, сильним головним болем, кропив'янкою, свербінням, тахікардією, або судинним колапсом і призводить до летального результату впродовж декількох хвилин – (анафілаксія І тип) [17].

Мета дослідження.

Провести ретроспективний аналіз випадку летальної системної гіперактивної реакції організму хворого пацієнта похилого віку з комплексом хронічних серцево-судинних захворювань, а також щитоподібної залози, нирок на ВА введення йРКР – томогексолу.

Об'єкт і методи дослідження.

Було використано такі методи:

- 1) протокол розтину померлого хворого від побічної дії на введення ВА томогексолу з діагностичною метою з'ясування прохідності уражених атеросклерозом тазових, лівої стегнової та коронарної артерій;
- 2) мікропрепарати внутрішніх органів товщиною 5 мкм після застосування наступних методів дослідження: а) оглядова мікроскопія гістологічних зрізів, пофарбованих гематоксиліном та еозином; б) гістохімічні методи дослідження: фарбування мікропрепаратів толуїдиновим синім за Майєром (виявлення і з'ясування активності мастоцитів); в) фарбування за ГОФП (гематоксилін основний фуксин-пікринова кислота) для ідентифікації пошкодження м'язових клітин серця [18].

Результати дослідження та їх обговорення.

Випадок із практики. Хворий К., 60 років, мешканець села. За направленням ЦРЛ поступив в обласне відділення судинної хірургії в стані критичної ішемії та болями в лівій нижній кінцівці. Госпіталізований для проведення ангиографії та можливого хірургічного лікування. Ретроспективно із анамнезу відомо, що

пацієнт багато років хворів на атеросклероз, гіпертонічну хворобу II, 3 ст. та ожиріння. Наявності алергії до медикаментів не підтверджував. Впродовж 3-ох днів хворий консультований кардіологом, алергологом, неврологом.

Пацієнт обстежений інструментально та лабораторно. При госпіталізації на ЕКГ – ектопічний передсердний ритм серця. УЗД судин лівої нижньої кінцівки: атеросклероз судин кінцівки з оклюзією, тромбоз лівої стегнової артерії, оклюзія дистального відділу підколінної артерії. У загальному аналізі крові: еритроцити – $4,24 \times 10^{12}/л$, Нв – 128 г/л, Нт 41,2, ШОЕ 14 мм/год; лейкоцити – $19,1 \times 10^9/л$; п/я – 12%, с/я – 56%, еозинофіли – 3%, лімфоцити – 20%, моноцити – 9%, тромбоцити – $196 \times 10^9/л$. Коагулограма: фібриноген 2,3 г/л, протромбіновий час 38,0 сек; за Квіком 30%, АЧТЧ 30 сек, МНВ 3,25. Біохімічний аналіз крові: креатинін – 120-124 мкмоль/л. Триптаза 46,7 мкг/л. Загальний аналіз сечі: альбумін 0,33 г/л.

Обстеження пацієнта дозволило клініцистам визначити дуже високий ризик для проведення ВА йРК обстеження. Проте, через критичну і прогресуючу ішемію лівої нижньої кінцівки із болями в м'язах, було вирішено провести ангиографію басейну її кровопостачання для встановлення ступеня прохідності судин та топографії патології і подальшого хірургічного лікування. Згоду пацієнта на операцію ВА обстеження йРКР отримано. Хворому призначали стандартний режим підготовки до операції; були підготовлені реанімаційні заходи.

Рентгенконтрастний препарат томогексол, який зберігався у скляному флаконі згідно інструкції, застосований для хворого в концентрації 350 мг/мл йоду [1]. Введення йРКР проводилось ВА струмково для тазової, лівої стегнової та коронарної артерій загальним об'ємом 50 мл в стандартних дозах.

В ході операції тазової ангиографії та ангиографії лівої нижньої кінцівки під час ВА введення томогексолу у хворого раптово відбулась асистолія. Після 10 хвилинних реанімаційних заходів у пацієнта відновився синусовий ритм серця. В ургентному порядку була проведена і коронарографія. На cito проведена консультація з алергологом, кардіологом з приводу подальших дій, взято кров на аналіз триптази.

Клінічно гостро в момент повторного введення розчину томогексолу знову виникла тяжка побічна реакція організму хворого з ознаками шоку, що був підтверджений лабораторно (триптаза 46,7 мкг/л).

Незважаючи на проведені реанімаційні заходи, інтенсивну терапію, на тлі штучної вентиляції легень (ШВЛ) та введення великих доз адреноміметиків, у пацієнта відбулась зупинка серця. Реанімація впродовж 40 хвилин була безуспішною, констатована біологічна смерть хворого.

Патоморфологія даних розтину. Ретроспективно зовнішній огляд тіла померлого, за даними протоколу розтину, мав ознаки підвищеного харчування у вигляді ожиріння III ступеня (підшкірна жирова клітковина на рівні тіла грудина 4 см, пупка – 7,5 см). Блідість шкіри свідчила, на наш погляд, про крововтрату. Вона підтверджується множинними масивними гематомами червоно-фіолетового кольору в місцях пункції судин під час введення йРКР: справа та зліва в ділянках пахвових складок з переходом на здухвинні, а також в шкірі верхньої третини лівого стегна та в

товщі черевної стінки надлобкової ділянки. За масою крові вони можуть бути еквівалентними 0,5 л.

При внутрішньому огляді тіла серозні оболонки органів гладенькі, волого-блискучі; червона та плевральні порожнини вільні від рідини та злук; порожнина перикарда містить 30 мл прозорої рідини.

Як наслідок неадекватної системної органної гемодинаміки, відбулась, на наш погляд, певна ішемія і некробіоз, перед усе, ендотелію судин, тромбоцитів, а також паренхіми і строми внутрішніх органів. При цьому, ушкодження ендотелію і елементів крові спровокувало розповсюджений пристінковий тромбоз, особливо в судинах з ускладненим перебігом атеросклерозу (аорти з фіброзними, атероматозними бляшками та виразкуванням; загальною сонною артерією з атероматозною бляшкою і звуженням просвітом на 30%; лівої стегнової артерії з фіброзними і атероматозними бляшками, що звужують її просвіт від 50% до 90% та підколінної артерії).

Таким чином, патогенетично значущим ускладненням визначено набряк життєвоважливого головного мозку померлого хворого. Його ознаками була странгуляційна борозна на півкулях мозочку. Гістологічно це проявилось периваскулярним і перицелюлярним розширенням просторів в тканині органу. Як пояснюють дані літератури, це пов'язано із фільтраційно-адсорбційними процесами гематоенцефалічного бар'єру [8]. В даному випадку відбувся розлад відтоку з осередків тканинної рідини органу, а не підвищення капілярної проникності. Це пояснюється тим, що гістологічна будова базальної мембрани капілярів головного мозку не решітчаста, а суцільна, двошарова із прилеглим до внутрішнього шару ендотелієм [12].

Гемодинамічний набряк головного мозку, що розвинувся раптово, відбувся у померлого хворого, на нашу думку, від гострої серцевої недостатності і обумовлений розладом венозного відтоку крові від тканини головного мозку.

Пошкодження астроцитів і нейронів швидше відбулось через подовження дифузного шляху кисню та глюкози за градієнтом концентрації, а не через розлад їх активного переносу [8].

При патоморфологічному дослідженні інших життєвоважливих органів – легень, ретроспективно виявлено, що макроскопічно зовнішні повітряні шляхи були вільними, слизові оболонки блідо-сірі, блискучі, гладкі. У той же час у просвіті знаходився напівпрозорий в'язкий слиз із обтурацією, особливо дрібних бронхів. Судинний легеневи стовбур та часткові артерії не містили кров, а дрібні судини легень мали рідку кров.

Гістологічно бронхіоли та дрібні бронхи мали ознаки спазму у вигляді звуження просвіту із слизом. В альвеолах знаходились макрофаги із гемосидерином; в легенях мав місце альвеолярний та інтерстиційний набряк; виражене повнокров'я дрібних судин із стазом еритроцитів, сладж-феноменом та мікротромбами. Звертали увагу масивні скупчення мастоцитів із дегрануляцією в інтерстиції легень (рис. 1) [12].

Таким чином, в тканині легень, ретроспективно спостерігався некардіогенний набряк, швидше через пошкодження ендотелію капілярів (мембранний набряк). Дегрануляція гістаміну мастоцитами призвела

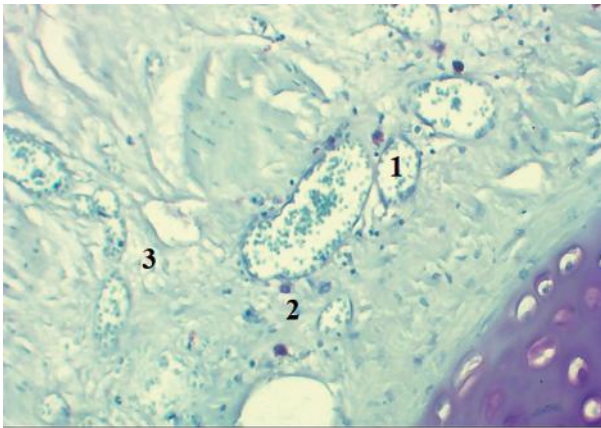


Рисунок 1 – Анафілактична реакція в перибронхіальній тканині. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: x200. Позначення: 1 – повнокров'я дрібних судин; 2 – периваскулярне розташування мастоцитів; 3 – набряк інтерстицію.

до спазму бронхіол, гіперсекреції слизу, а недостатня аспірація мокротиння із бронхів і трахеї – до спалості легеневої тканини в дистальних ділянках у вигляді ателектазів. Утворенню ателектазів могло сприяти і тривале дихання при ШВЛ із високою концентрацією кисню, який внаслідок вимивання азоту із альвеол, швидко всмоктався [8].

Наступний життєвоважливий орган – серце було збільшене за розмірами (12x11x6,5 см; товщина лівого шлуночка 1,8 см) за рахунок лівого шлуночка та передсердя; виявлені крововиливи під ендокардом лівого шлуночка (плями Мінакова), пов'язані із ваткатою гіперемією при роботі «порожнього» серця (правого і лівого шлуночків) через крововтрату. На розтині м'яз світло-коричневого кольору із дрібними осередками білуватого кольору; сосочкові м'язи потовщені, стулки клапанів та хорди не деформовані, дещо потовщені. Коронарні артерії мали звивисту ходу, на розтині – із циркулярними фіброзними бляшками, місцями з атероматозом, звуження просвіту на ¼.

За даними літератури, мікроциркуляторне русло міокарда представлено артеріолами, прекапілярами та капілярами, які розташовані в пухкій сполучній тканині. Вони супроводжують кожний серцевий м'яз. В ендотелії капілярів є пори, які надають високу проникливість судинам для доставки кисню і по-

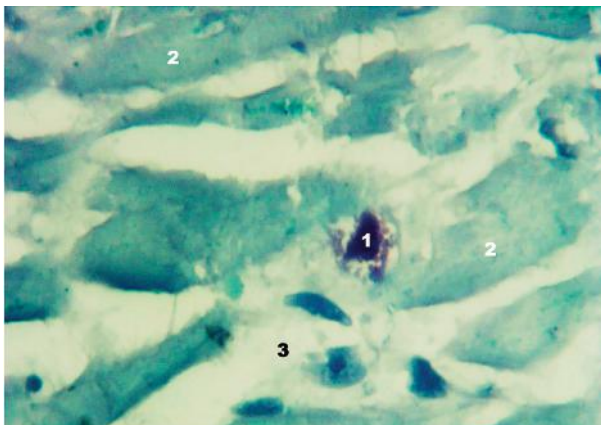


Рисунок 2 – «М'язова смерть серця». Забарвлення: за ГОФТ. Зб.: x1000. Позначення: 1 – дегрануляція мастоцита в пухкій сполучній тканині міокарда; 2- фуксифільна дегенерація гіпертрофованих кардіоміоцитів; 3 – набряк інтерстицію міокарда.

живних речовин до міокарду у фазі діастолі органу. Венозна система судин серця за об'ємом значно превалює над артеріальною [19]. Ретроспективний аналіз мікропрепарату міокарда даного летального випадку визначив інтерстиційний набряк, що призвів до розволокнення кардіоміоцитів і переваскулярної сполучної тканини. При фарбуванні толуїдиновим синім за Майєром, виявлені мастоцити з дегрануляцією у пухкій сполучній тканині. При цьому характерною була втрата поперечної посмугованості в гіпертрофованих кардіоміоцитах, а також виражені осередки фуксифільної дегенерації у вигляді важкого міоцитолізу при фарбуванні за ГОФП. Як наслідок контрактурних змін кардіоміоцитів – глибокий розпад міофібрил (рис. 2).

Таким чином у міокарді спостерігалось гостре порушення енергетичного обміну. У разі фарбування на глікоген (ШИК-реакція) була б можливість підтвердження ділянки пошкодження кардіоміоцитів внаслідок гіпоксії у вигляді втрати ними гранул глікогену [18]. Явища міоцитолізу на фоні інтерстиційного, периваскулярного та інтрамурального набряку характеризує «м'язову смерть серця» (рис. 2) [20]. Разом із цим не виключена і пряма тиреотоксична дія на міокард із ішемією і розладом ритму серця.

Ретроспективний аналіз патоморфологічного дослідження печінки виявив дещо збільшені розміри органу, який мав щільно-еластичну консистенцію, світло-коричневий колір. Мікроскопічно паренхіма відносно повнокровна в центрі часточок, синусоїди розширені, звертає на себе увагу дифузна крупнокрапельна жирова дистрофія у вигляді вакуолізації гепатоцитів із зміщенням ядра на периферію цитоплазми, місцями пінистого вигляду (вірогідно обумовлених швидкою втратою глікогену).

Патоморфологічне ретроспективне дослідження нирок, у даному випадку, виявило, що макроскопічно під капсулою вони мають ознаки дрібно-зморшкуватих з поодинокими рубцями; на розтині – нерівномірно повнокровні з ішемією коркового і помірною гіперемією мозкового шарів; чашечки і миски розтягнуті за рахунок вмісту множинних конкрементів від 0,3 до 3,5 см в діаметрі; сечоводи із вільним просвітом. Гістологічно виявлено малокров'я артерій і артеріол; слабе повнокров'я клубочків і венул; виражений множинний некроз епітелію проксимальних канальців; гіаліноз приносячих артеріол і частини клубочків; розростання сполучної тканини із лімфоїдною інфільтрацією, набряк інтерстицію.

Таким чином, в нирках на фоні явищ хронічного субкомпенсованого перебігу гіпертонічної хвороби, атеросклерозу ниркових артерій, нефролітазу, визначені прояви гострої ниркової недостатності. Остання у вигляді, ймовірно, токсичної нефропатії, на що вказує за даними лабораторного дослідження сечі хворого, нефротичний тип протеїнурії у вигляді низькомолекулярного білка альбуміна (0,33 г/л); підвищення рівня креатиніну в крові із 120 мкмоль/л (до введення йРКР) до 124 мкмоль/л після операції. Креатинін утворювався із креатину міоцитів, що зазнали руйнування в умовах тяжкої гіпоксії як м'язів лівого стегна, так і міокарда. Останнє підтверджує порушення гомеостатичної функції нирок як прerenального, так і ренального генезу [21]. А саме: цьому передувала спочатку гостра внутрішньонир-

кова алергічна вазоконстрикція із ішемією коркового шару органу, яка сповільнила клубочкову фільтрацію крові; надалі приєдналась, очевидно, токсична дія на паренхіму нирок креатиніну та йРКР, що мають тропність до нирок [1].

Ретроспективний аналіз щитоподібної залози патоморфологічно виявив типові клініко-анатомічні «маски» гіпотиреозу, а саме: виражений загальний атеросклероз, спричинений підвищеним рівнем загального холестерину та ліпопротеїдів низької густини; гіпертонічна хвороба, слабка залізодефіцитна анемія (Hb 128 г/л); ймовірно, вторинне ендокринне ожиріння III ст. [21].

Гістологічно в тканині щитоподібної залози спостерігалось вогнище гіперпластичне, місцями значне, збільшення фолікулів неправильної форми. Вони вкриті сплющеним епітелієм із вмістом, нерівномірно забарвленого еозином, колоїду із ознаками слабкої резорбції. Меншу частину паренхіми залози склали фолікули із регресивними змінами, вмістом колоїду, частіше поза фолікулів, круглоклітинною інфільтрацією (рис. 3).

Приймаючи до уваги, що щитоподібна залоза відноситься до забар'єрного органу, що унеможлиблює контакт імунних клітин з АГ залози, то поява в ній позафолікулярного колоїду свідчить про порушення цілісності її спеціалізованого гістогематичного бар'єру.

Як свідчать дані літератури, колоїд є прихованим антигеном гормону тиреоглобуліну (йодовмісний гормон, що впливає на основний обмін речовин), секреція якого відбувається фолікулярним епітелієм у просвіт фолікулів [21, 22].

Таким чином, у разі визначення в крові тиреотропного гормону, чи IgE можна було б вважати, що у даного померлого хворого, внаслідок морфологічного ушкодження фолікулів щитоподібної залози Т-лімфоцитами-ефекторами, є стан підвищеної чутливості організму – активна сенсibilізація. Вона, вірогідно, складалась із активованих антигенспецифічних лімфоцитів, їх проліферації та утворення АТ, або сенсibilізованих Т-ефекторів до глікопротеїду гормону тиреоглобуліна.

Вважаємо, що була необхідність в клініці перед йРК обстеженням, попередньо діагностувати гіпотиреоз найчутливішим скринінговим тестом вмісту сироваткового тиреотропного гормону, тому що він, можливо, також був фактором ризику у пацієнта із регіону з помірним дефіцитом йоду у воді та продуктах харчування (згідно карти регіону із інтернету) обстеженням [21].

В інших органах відмічалось нерівномірне повнокров'я, подекуди дрібні фокуси крововиливів.

Таким чином, у розвитку системної анафілаксії 1 типу, яка призвела до летального результату, вважаємо, що єдиним провокуючим фактором стала йРК речовина – томогексол. В основі цієї реакції лежало відоме зв'язування АГ (йод) з АТ IgE в особи з індивідуальною його непереносимістю у вигляді сенсibilізації до йод-вмісного гормону щитоподібної залози. Найтяжчих морфологічних змін від впливу сенсibilізованих мастоцитів зазнали життєво важливі органи: легені (у вигляді значного спазму бронхіол і гіперсекреції слизу, розладу гемомікроциркуляції та набряку, клінічно – ядуха; серце – через різко знижене і недостатньо оксигеноване кровопостачан-

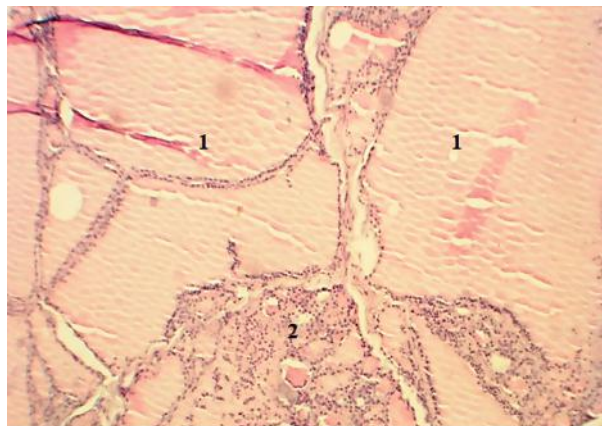


Рисунок 3 – Змішаний колоїдний зоб. Забарвлення: гематоксиліном та еозином. Зб.: x200.

Позначення: 1 – кістозна зміна фолікулів; 2 – фолікули з деструкцією стінки та екстрафолікулярним розташуванням колоїду і лімфоїдною інфільтрацією.

ня із легень («порожнє серце») та відсутність кровопостачання в його діастолу через дефіцит кровонаповнення коронарних артерій та тяжку інтоксикацію міокарда з міоцитолізом і розладом ритму серцевої діяльності; головний мозок (через набряк, обумовлений розладом венозного відтоку крові при гострій серцевій недостатності, та токсичного ушкодження нейронів), це призвело до вклинення мозочку органу у великий потиличний отвір; в щитоподібній залозі – гіперпластичний процес в органоспецифічному епітелії із значним збільшенням фолікулів на фоні регресивних змін паренхіми, пошкодженою імунними клітинами.

В інших органах також відмічені прояви алергічної реакції на йРК у вигляді дилатації судин та нерівномірного кровонаповнення, а також в нирках тяжке некротичне ушкодження епітелію канальців; в печінці – виражена великокрапельна жирова та вуглеводна дистрофія.

Висновки.

1. У хворого на тяжкий загальний атеросклероз судин, ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу III ст., критичну ішемію лівої нижньої кінцівки із діагностичною метою встановлення прохідності артерій її кровопостачання шляхом введення струмковим способом томогексолу 755 – 50 мл, відбулась летальна негайна системна анафілаксія, що мала наступні ознаки:

- а) дегрануляція сенсibilізованих мастоцитів (підтверджена фарбуванням толуїдиновим синім за Майєром) в пухкій сполучній тканині слизових оболонок бронхіального дерева, навколо судин серця;
- б) бронхіолоспазм із обтурацією слизом бронхів та клінічно ядухою;
- в) дилатація артеріол внутрішніх органів;
- г) ішемічне та токсичне пошкодження йодом кардіоміоцитів, підтверджених фарбуванням за ГОФП (гематоксилін основний фуксин-пикринова кислота) і діагностикою трипсиноподібного ферменту триптази;
- д) депонування крові у венах, інтерстиційний (некардіогенний) набряк внутрішніх органів (легень, міокарду, головного мозку);
- є) тромби в мікро- та макросудинах.

2. З метою запобігання небажаної реакції організму із високим ризиком на введення томогексолу, можливо в клініці:

- а) попередньо обговорити премедикацію, а також повільне введення засобу в артеріальні судини;
- б) провести традиційні тести на шкірі з йРКР для діагностики можливої сенсibiлізації до йоду;
- в) визначити антитіло-реагін IgE у сироватці крові пацієнта;
- г) провести ретельний збір анамнезу життя пацієнта особливо з регіону ризику на недостатність

йоду, та перевірку функції залози перед йРКР дослідженням.

3. Для посмертного з'ясування гіперчутливості імунної системи до томогексолу патологоанатому необхідно визначити антитіло-реагін IgE у трупній крові.

Перспективи подальших досліджень.

Розробка алгоритму клініко-патоморфологічного аналізу випадків реакцій гіперчутливості на введення в організм хворого медичних засобів в терапевтичних дозах за медичними показниками.

References / Література

1. Liky Kontrol'. Tomoheksol® [Internet]. Dostupno: [https://likicontrol.com.ua/instruktsiya/\[26335\]](https://likicontrol.com.ua/instruktsiya/[26335]). [in Ukrainian].
2. Lee SY, Kang DY, Kim JY, Yoon SH, Choi YH, Lee W, et al. Incidence and risk factors of low-osmolar iodinated contrast media related immediate hypersensitivity reactions: a longitudinal study based on a real-time monitoring system. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):444-450.
3. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongiarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome – the results of a 3-year period. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2013 Dec;31(4):299-306.
4. Abbas AK, Mikhtman EH, Pillay SH. Osnovy imunolohiyi: funktsiyi ta rozlad immunoyi systemy. Per. 6-ho anh. vyd. K.: VSV «Medytsyna»; 2020. 328 s. [in Ukrainian].
5. Belenichev IF, Horchakova NO, Bukhtiyarova NV, Samura IB, Bukhtiyarova TA. Pobichna diya likars'kykh zasobiv. Vinnytsya: Nova knyha; 2021. 355 s. [in Ukrainian].
6. Fominykh VP, Finshin IN, Sharikov PV. Rentgenkontrastnyye preparati. *Vzglyad reanimatologa*. 2012;2(1):34.
7. Khludova LG. Reaktsii giperchuvstvitel'nosti na kontrastnyye veshchestva. *Astma i allegiya*. 2019;2:8-11.
8. Timofeyev IV. Patologiya lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachey. SPb: Severo-Zapad; 1999. 656 s.
9. Müztel W, Speck U. Pharmacokinetics and biotransformation of iohexol in the rat and the dog. *Acta Radiol*. 1980;362:87-92.
10. Ramrakha PS, Moore KP. Oxford Handbook of Acute Medicine. Oxford: OUP Oxford; 2010. 869 p.
11. Vit'ko NK, Ter-Akopyan AV, Pankov AS, Tagayev NB. Primeneniye rentgenkontrastnykh veshchestv v interentsionnoy kardiologii i angiologii: istoriya, oslozhneniya ikh profilaktika. Russian electronic journal of radiology. 2012;2(1):28.
12. Khem A, Kormak D. Gistologiya. M.: MIR; 1983. 254 s.
13. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Bedbrook A, Akdis CA, Canonica GW, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12014. DOI: [10.1002/ct2.12014](https://doi.org/10.1002/ct2.12014).
14. Sousa-Pinto B, Sá-Sousa A, Vieira RJ, Amaral R, Klimek L, Kaidashev I, et al. Behavioural patterns in allergic rhinitis medication in Europe: a study using MASK-air® real-world data. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(9):2699-2711.
15. Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol*. 2016;186:212.
16. MOZ Ukrainy. Nakaz MOZ Ukrainy № 916 vid 30.12.2015 r. «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoy dopomohy pry medykamentozniy alerhiyi, vklyuchayuchy anafilaksiyu. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2015. Dostupno: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25502>. [in Ukrainian].
17. Sorokina I, Hychka S, Davydenko I. Osnovy patolohiyi za Robinsom u 2 tomakh. Tom 1. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2019. Chastyna 5, Zakhvoryuvannya immunoyi systemy; s. 125-143. [in Ukrainian].
18. Pirs M. Gistokhimiya. M.: izd. inostr. Liter; 1962. 962 s.
19. Khem A, Kormak D. Gistologiya v 5 tomakh. Tom 4. M.: Mir; 1983. 245 s.
20. Medvedev YUA. Patologicheskaya anatomiya khirurgicheskikh zabolevaniy nervnoy sistemy. SPb.; 1991. Chast', Tanatologicheskyy analiz – sostavnaya chast' patologoanatomicheskogo issledovaniya; s. 4-18.
21. Mostovyy YUM. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan' vnutrishnikh orhaniv. Nevidkladni stany v terapiyi. Analizy: normatyvni pokaznyky, traktuvannya zmin. 29-e vyd. Vinnytsya: FOP Kostyushyn V.V.; 2023. 800 s. [in Ukrainian].
22. Khem A, Kormak D. Gistologiya v 5 tomakh. Tom 5. M.: Mir; 1983. 296 s.

АНАФІЛАКСІЯ НА СУДИННУ ІН'ЕКЦІЮ ТОМОГЕКСОЛУ У ПАЦІЄНТА ІЗ ГРУПИ РИЗИКУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Ніколенко Д. Є., Прилуцький О. К., Задворнова А. П.

Резюме. З'ясування прохідності артерій внутрішніх органів, уражених атеросклерозом, шляхом введення йодрентгенконтрастної речовини (йРКР) – томогексолу, покращило якість діагностики даної патології. Водночас хірургічна процедура стала проблемною через побічну дію на організм у пацієнтів із чутливістю до йоду. При цьому в клініці такі випадки, часом з летальним результатом, складають від 1,5 до 35%, залежать від віку пацієнта, передозування йРКР, комплексу захворювань, місця проживання і навіть швидкості введення. Вагома роль у верифікації побічної дії та причини її виникнення відводиться ретельному з'ясуванню анамнезу життя пацієнта для виявлення чутливості до йоду із проблемного регіону проживання. Це необхідно для клінічної та патоморфологічної діагностики антитіл-реагінів IgE. В даній роботі наведений ретроспективний аналіз патологоанатомічного протоколу розтину, вивчення мікропрепаратів внутрішніх органів померлого хворого похилого віку від системної анафілаксії I типу. Підтверджений комплекс серцевих захворювань (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця), ускладненого атеросклерозу артерій нижньої кінцівки, а також коронарних, ниркових та артерій головного мозку. В даній роботі було з'ясовано, що у померлого хворого від загальної анафілаксії I типу були ознаки індивідуального впливу алергену – йоду, як антигену, на фоні сенсibiлізації антитіл-реагінів IgE на мастоцитах легенів, міокарду. Це підтверджено патоморфологічно (гістохімічно) тяжкими ушкодженнями життєво важливих органів – легень, міокарда, головного мозку та інших в результаті дегрануляції мастоцитами гістаміну, повільно реагуючої субстанції у вигляді асфіктичного перебігу анафілаксії (bronхіолоспазм, гіперсекреція слизу), а також гемодинамічними розладами у вигляді колапсу артеріол, некардіогенного набряку тканини органів, плямами Мінакова під ендокардом, «порожнім серцем», «м'язовою смертю серця» і венозним набряком головного мозку із вклиненням у великий потиличний отвір. Виявлено

змішаний зоб, що клінічно був невизначеним. Дослідження зацікавлять терапевтів, імунологів, судинних хірургів, патологоанатомів.

Ключові слова: анафілаксія, томогексол, група ризику.

ANAPHYLAXIS TO VASCULAR INJECTION OF TOMOHXOL IN A PATIENT FROM THE RISK GROUP (A CLINICAL CASE)

Nikolenko D. E., Prylutskyi O. K., Zadvornova A. P.

Abstract. Elucidation of the patency of the arteries of internal organs affected by atherosclerosis by the introduction of an X-ray contrast agent (XCR) – tomohexol, improved the quality of diagnosis of this pathology. At the same time, the surgical procedure became problematic due to side effects on the body in patients with sensitivity to iodine. At the same time, in the clinic, such cases, sometimes with a fatal outcome, are from 1.5 to 35%, depending on the age of the patient, overdose of yRKR, complex of diseases, place of residence and even speed of administration. An important role in the verification of the side effect and the cause of its occurrence is assigned to a thorough investigation of the patient's life history to identify sensitivity to iodine from the problematic region of residence. This is necessary for clinical and pathomorphological diagnosis of IgE reagin antibodies. This work presents a retrospective analysis of the patho-anatomical protocol of an autopsy, the study of micropreparations of the internal organs of a deceased elderly patient from systemic anaphylaxis type I. A confirmed complex of heart diseases (hypertensive disease, ischemic heart disease), complicated atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, as well as coronary, renal, and cerebral arteries. In this work, it was found that the deceased patient from general anaphylaxis type I had signs of individual exposure to the allergen – iodine, as an antigen, against the background of sensitization of IgE reagin antibodies on lung mast cells and myocardium. This is confirmed pathomorphologically (histochemically) by severe damage to vital organs – lungs, myocardium, brain and others as a result of degranulation by mast cells of histamine, a slowly reacting substance in the form of an asphyxial course of anaphylaxis (bronchiolospasm, hypersecretion of mucus), as well as hemodynamic disorders in the form of collapse of arterioles, non-cardiogenic edema of organ tissue, Minakov's spots under the endocardium, "empty heart", "muscular death of the heart" and venous edema of the brain with wedging in the large occipital foramen. A mixed goiter was detected, which was clinically indeterminate. The research will interest therapists, immunologists, vascular surgeons, and pathologists.

Key words: anaphylaxis, tomohexol, risk group.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Nikolenko D. E.: <https://orcid.org/0000-0003-3079-5644>^{DE}

Prylutskyi O. K.: <https://orcid.org/0000-0002-1717-5347>^{AF}

Zadvornova A. P.: <https://orcid.org/0000-0002-3579-1135>^B

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Nikolenko Dmytro Evgeniyovych / Ніколенко Дмитро Євгенійович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380951196211 / Тел.: +380951196211

E-mail: d.nikolenko@pdmu.edu.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article. / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 20.09.2023 / Стаття надійшла 20.09.2023 року

Accepted 27.02.2024 / Стаття прийнята до друку 27.02.2024 року