

# Мезотерапия и аллергопатология



## В. В. Базарный

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры клинической  
лабораторной и  
микробиологической диагностики,  
главный научный сотрудник  
Центральной  
научно-исследовательской  
лаборатории Уральской  
государственной медицинской  
академии, г. Екатеринбург

Основную заповедь врача — «не навреди» — следует помнить всегда, даже при проведении косметической процедуры, особенно если это мезотерапевтический сеанс. И прежде всего нужно учитывать возможность развития аллергических реакций на вводимые препараты. Риск их возникновения повышается вместе с ростом числа сенсibilизированных пациентов, который происходит во всем мире. Разобраться в причинах возникновения аллергии, познакомиться с тактическими принципами ее профилактики при проведении мезотерапии нам поможет специалист.

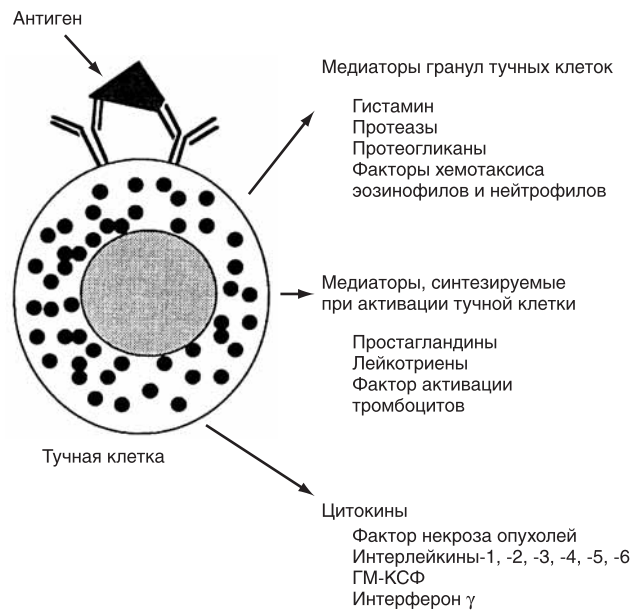
Мезотерапия становится одной из популярных лечебных технологий, которая позволяет решать как эстетические, так и общесоматические проблемы пациента. Поскольку мезотерапевтическим техникам и их лечебным эффектам посвящено огромное количество публикаций, в данной статье они анализироваться не будут. Между тем стоит отметить, что по мере накопления мирового опыта по использованию интрадермальных инъекций лекарственных препаратов появляются единичные сообщения о возможных нежелательных реакциях и осложнениях после проведения мезотерапии. Статистический анализ этих случаев в настоящее время отсутствует. Однако можно считать, что одним из наиболее частых среди них является эритема, которая возникает при введении вазоактивных препаратов (эсберивен, экстракт артишока). Реже встречаются гематомы, чаще всего — у пациентов, имеющих нарушения свертывающей системы крови или принимающих антикоагулянты. Более грозным осложнением считаются некрозы. Как правило, это результат неграмотного введения лекарственных средств при мезотерапии или применения препаратов, не разрешенных для ин-

традермального введения. Диагностика и лечение этих осложнений в целом известны специалистам и представлены в соответствующих публикациях. Мы остановимся на аллергических осложнениях мезотерапии.

Аллергия, известная еще со времен Гипократа, уже давно стала глобальной медико-социальной проблемой. Судя по результатам эпидемиологических исследований за последние 30 лет, распространенность аллергических заболеваний каждые 10 лет удваивается. При этом, согласно статистическим данным разных авторов, риск развития аллергических реакций при введении лекарственных препаратов составляет от 0,1 до 3%, и на их долю приходится до 10% всех побочных эффектов медикаментозной терапии. По данным Института иммунологии (2002 г.), лекарственная аллергия составляет в России 5,1% от числа всех аллергических заболеваний. Она встречается в клинической практике любого специалиста.

Аллергические поражения кожи лекарственного генеза на 35% чаще бывают у женщин, чем у мужчин. У детей, чьи родители имеют в анамнезе аллергические реакции на антибиотики, аллергия на антибиотики развивается в 15 раз чаще, чем у детей

**Рисунок 1.** Аллергические реакции немедленного типа (I тип). ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. (Воспроизводится с разрешения из: «Клиническая иммунология и аллергология». – М., Практика, 2000.)



без наследственной предрасположенности. Таким образом, лекарственная аллергия стала важной проблемой, с которой сталкивается каждый врач, назначая пациентам антибиотики, анальгетики, а также местные анестетики.

Следует отметить, что анализ деятельности ряда косметологических клиник за последнее время показал очень незначительное количество осложнений мезотерапии. Однако аллергия – результат индивидуальной, нередко генетически детерминированной реакции организма, и совершенствование мезотерапевтической техники не способно исключить данный вид осложнений из дерматокосметологической практики. Поскольку мезотерапевтические техники предполагают использование основных и вспомогательных лекарственных препаратов, а также их сочетаний в коктейлях, то мезотерапия потенциально является «зоной риска» в отношении лекарственной аллергии. Аллергия чаще встречается после предварительной сенсibilизации, но может появиться и при первом применении медикамента (если пациент ранее принимал препараты со сходной химической структурой).

Важно помнить, что кожа, подобно тимусу, служит местом, где созревают некоторые типы клеток иммунной системы и протекают иммунологические реакции. То есть кожа как поле деятельности мезотерапевта является потенциальной площадкой для разворачивания иммунопатогенетических процессов.

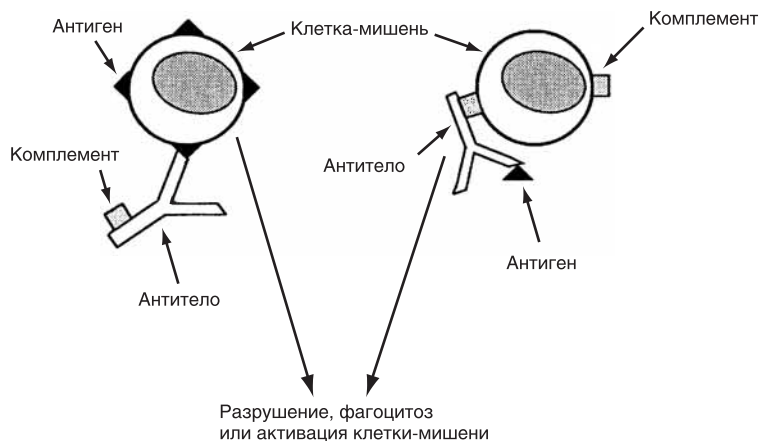
Этиологические факторы и клинические проявления аллергических реакций доста-

точно разнообразны, поэтому существуют различные их классификации. В основе лекарственной аллергии лежат специфические иммунологические механизмы, определяющие повышенную чувствительность к препарату. По механизму развития аллергические реакции могут быть отнесены к одному из четырех типов (классификация Gell и Coombs, 1947 г.).

I тип аллергических реакций обычно опосредован IgE-антителами и может проявляться в виде немедленных (в пределах от нескольких секунд до 1 часа после введения препарата) или ускоренных (в течение 1–72 часов после введения препарата) реакций. Немедленные гиперчувствительные реакции включают анафилактический шок, аллергическую бронхиальную астму, ангионевротический отек Квинке, крапивницу, лекарственную болезнь, ларингоспазм (рис. 1).

Среди IgE-опосредованных реакций выделяют две фазы – раннюю и позднюю. В ранней фазе, развивающейся спустя 15–60 минут после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки, несущие высокоаффинный рецептор IgE, выбрасывают гистамин, протеазы, образуют и выделяют лейкотриены, простагландины, цитокины и факторы хемотаксиса. Эти реакции способствуют расширению и повреждению сосудов, притоку клеток крови, а клинически проявляются зудом и отеком.

В поздней фазе, развивающейся через 3–4 часа после контакта с аллергеном, усиливается экспрессия молекул адгезии лейкоцитов, что приводит к их накоплению в



**Рисунок 2.** Цитотоксические аллергические реакции (II тип). (Воспроизводится с разрешения из: «Клиническая иммунология и аллергология». — М., Практика, 2000.)

ткани и в результате — к развитию эозинофилии и формированию мононуклеарного инфильтрата.

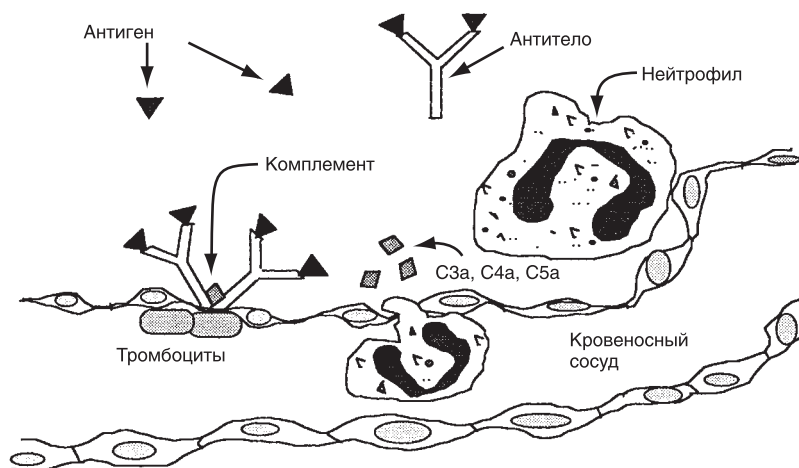
II тип аллергических реакций реализуется с участием цитотоксических антител — иммуноглобулинов G и M. Чаще всего это приводит к развитию гематологических реакций (гемолитической анемии, агранулоцитоза, лейкопении) и макуло-папулезной экзантемы (рис. 2).

III тип аллергических реакций связан с формированием иммунных комплексов, состоящих из лекарственного препарата и IgG- или IgM-антител. Эти реакции включают сывороточную болезнь, лекарственную болезнь, острый интерстициальный нефрит, аллергический васкулит, феномен Артюса (рис. 3).

IV тип аллергических реакций опосредован T-лимфоцитами, является замедленным или поздним и развивается через 48 и более часов после введения препарата (рис. 4). Пример гиперчувствительности замедленного типа — аллергический (контактный)

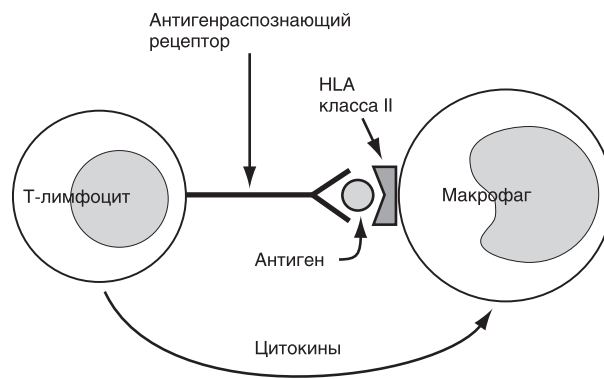
дерматит, например, при использовании косметических средств. При повторном контакте с аллергеном в течение 48–72 часов развивается воспалительная реакция в эритематозной или везикулезной форме (рис. 5). В основе патогенеза этой реакции лежит миграция сенсibilизированных лимфоцитов к месту повторного контакта с антигеном и взаимодействие с ним. В результате выделяются медиаторы воспаления и развивается клиническая картина аллергического дерматита. Клинические проявления контактного дерматита: яркое покраснение кожи, эритема с выраженным отеком, пузырьки и даже пузыри, вскрывающиеся и оставляющие мокнущие эрозии (мокнутие).

В развитии аллергических реакций, и гиперчувствительности замедленного типа в том числе, важную роль играют цитокины. Общеизвестно, что основную роль в патогенезе аллергического поражения кожи играют IgE, которые образуются плазматическими клетками под влиянием интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-13.



**Рисунок 3.** Иммунокомплексные аллергические реакции (III тип). (Воспроизводится с разрешения из: «Клиническая иммунология и аллергология». — М., Практика, 2000.)

**Рисунок 4.** Аллергические реакции замедленного типа (IV тип). HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens). (Воспроизводится с разрешения из: «Клиническая иммунология и аллергология». — М., Практика, 2000.)



Нередко аллергические реакции замедленного типа проявляются только на 7–8-й день после начала приема препарата (срок может колебаться в широких пределах в зависимости от индивидуальных особенностей организма). Они сопровождаются кожным зудом и исчезают после отмены лекарственного средства.

Истинные аллергические реакции — только те реакции на лекарства, которые обусловлены взаимодействиями типа антиген — антитело или антиген — сенсibilизированный лимфоцит. Эти реакции обычно непредсказуемы, не связаны с фармакологическим действием и обычно дозозависимы. Выраженными аллергенными свойствами обладают гормоны, ферменты, белковые препараты крови человека. Большинство же лекарств — это низкомолекулярные соединения, то есть неполные антигены (гаптены). Для образования полноценного антигена они должны связаться с транспортным белком организма, образовать комплекс белок—лекарство. Именно этот комплекс и стимулирует развитие иммунной реакции. В частности, показано, что сенсibilизирующими свойствами обладает прокаин. Более редкая аллергическая реакция связана не с конкретным препаратом, а с аллергией на металл (хром, никель), из которого сделаны инъекционные иглы. В литературе «никелевый» контактный дерматит (рис. 6) описывается как самая частая форма кожной аллергии, хотя она обычно связана не с использованием медицинских изделий, а с ношением украшений.

Скорость развития сенсibilизации зависит от пути введения препарата. Местное аппликационное применение наиболее часто и быстро вызывает сенсibilизацию, но реже приводит к развитию опасных для жизни состояний.

Теоретические предпосылки, объясняющие вероятность развития аллергических реакций при использовании мезотерапевтических техник, следующие. Во-первых, используемые при мезотерапии лекарственные препараты, и особенно — их сочетания, могут выступать в качестве аллергенов или гаптен. Во-вторых, точкой приложения мезотерапии является кожа — важнейший иммунокомпетентный орган, отличающийся у ряда пациентов повышенной (а нередко извращенной) реактивностью. Этому способствуют повреждение эпидермиса и



**Рисунок 5.** Аллергический контактный дерматит после применения косметических средств для кожи рук и ног. (Воспроизводится с разрешения из: Т. Фицпатрик и др. «Дерматология. Атлас-справочник». — Мак-Гроу—Хилл — Практика, 1999.)



**Рисунок 6.** Аллергический контактный дерматит, связанный с ношением на шее цепочки из мельхиора (сплава, содержащего 50% никеля). (Воспроизводится с разрешения из: Т. Фицпатрик и др. «Дерматология. Атлас-справочник». — Мак-Гроу—Хилл — Практика, 1999.)

нарушения микроциркуляции в коже, возникающие при мезотерапии, что при интрадермальном введении лекарственных препаратов приводит к индукции синтеза специфических антител и появлению в коже сенсibilизированных лимфоцитов. В результате нарушается реактивность кожного покрова, что клинически проявляется различными аллергическими реакциями в ответ на повторное введение аллергена, то есть развивается лекарственная аллергия.

Диагностика лекарственной аллергии — сложная задача, которая базируется на тщательно собранном анамнезе, анализе клинических симптомов, в ряде случаев — на результатах кожных проб. Практически любого врача вполне могут удовлетворить результаты целенаправленных элиминационных проб (отмена препарата даже в сомнительных случаях лекарственной аллергии).

Для достоверной диагностики лекарственной аллергии определение причинно-следственной связи между введением медикамента и развитием кожной реакции является обязательным этапом диагностического процесса. Предложено около 25 методов такой диагностики. В соответствии с международными требованиями (семинар ВОЗ «Контроль безопасности лекарств», Москва, 2000 г.) для правильного представления о том, насколько вероятно, что тот или иной лекарственный препарат явился причиной возникшей у конкретного больного проблемы, необходимо ответить на 9 следующих основных вопросов.

1. Назначался ли препарат ранее?
2. Была ли реакция в месте применения препарата?
3. Совпадает ли время приема препарата со временем возникновения нежелательного побочного эффекта?
4. Последовала ли нежелательная побочная реакция вскоре после введения препарата? Другими словами: начало реакции было острым?
5. Был ли ответ на отмену препарата позитивным?
6. Сопровождался ли ответ на повторное назначение препарата возобновлением нежелательной побочной реакции?
7. Было ли приостановлено применение других препаратов?
8. Возникали ли подобные нежелательные побочные реакции на этот же препарат ранее?
9. Известно ли о возникновении нежелательных побочных реакций на подозреваемый препарат?

Критерии оценки включают временную связь (в том числе реакцию на отмену и повторное назначение препарата), фармакологические аспекты (эффекты препарата, его фармакокинетику, метаболизм, побочные эффекты), диагностические признаки (клиническую картину, лабораторные данные), наличие или отсутствие других причин. Как распространенный метод определения степени достоверности причинно-следственной связи между возникшей реакцией и полученным пациентом лекарством в большинстве лечебных учреждений используется разработанная в 1970-х гг. шкала Наранжо. Она предусматривает выявление следующих степеней достоверности причинно-следственной связи: определено, вероятно, возможно, сомнительно. Для балльной оценки по шкале Наранжо ответы на 10 предлагаемых вопросов ранжируются следующим образом.

1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции? Да: 1; нет: 0; не знаю: 0.
2. Возникла ли реакция после введения подозреваемого лекарства? Да: 2; нет: 1; не знаю: 0.
3. Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарства или после введения специфического антагониста? Да: 1; нет: 0; не знаю: 0.
4. Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата? Да: 2; нет: -1; не знаю: 0.

5. Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию? Да: -1; нет: 0; не знаю: 0.

6. Возобновилась ли реакция при приеме плацебо? Да: -1; нет: 1; не знаю: 0.

7. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? Да: 1; нет: 0; не знаю: 0.

8. Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения? Да: 1; нет: 1; не знаю: 0.

9. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах? Да: 1; нет: 0; не знаю: 0.

10. Была ли побочная реакция подтверждена объективно? Да: 1; нет: 0; не знаю: 0.

При общей сумме баллов более 9 можно говорить об определенной связи лекарственной аллергии с данным препаратом, при сумме баллов 1 и менее — о сомнительной связи.

Указанные традиционные подходы и патофизиологическая неоднородность побочных эффектов, вызванных лекарственными препаратами, тем не менее не привели к отказу от поиска информативных методов лабораторной диагностики. Однако спектр доступных тестов *in vitro* весьма ограничен (реакция торможения миграции лейкоцитов и другие). Это объясняется тем, что лекарственные аллергические реакции очень разнообразны по клиническим проявлениям и механизмам развития. На образование антител или других факторов защиты (а именно на их поиск и направлен лабораторный процесс) влияют:

- Качественная характеристика лекарственного препарата (структурные особенности, молекулярная масса, наличие значительного количества добавочных компонентов, появляющихся в ходе производства, присутствие в препаратах оптических изомеров).
- Метаболизм (способность к биodeградации, полимеризации, появление разнообразных промежуточных и конечных продуктов).
- Конъюгация (с белками, полисахаридами, аминокислотами, мембранами клеток), причем посредством различных механизмов связывания — через имидазольные, карбодиимидные и другие связи.
- Особенности индивидуальной сенсibilизации (баланс между лимфоцитами Th1 и

Th2, формирование IgE-зависимых, цитотоксических, иммунокомплексных, замедленных реакций).

Однако лабораторные тесты в ряде случаев могут оказать помощь врачу, особенно когда больной точно не знает, с какими именно препаратами была связана предшествующая аллергическая реакция. Некоторые авторы рекомендуют проводить кожные (аппликационные) пробы с лекарственными веществами, которые будут использованы во время курса мезотерапии. Однако таким способом могут быть выявлены или подтверждены не все случаи лекарственной аллергии (в отличие от диагностики, например, пищевой аллергии). Это связано прежде всего со своеобразием патогенетических механизмов гиперреактивности в ответ на медикаменты. Поэтому кожные (аппликационные) пробы на переносимость препаратов для мезотерапии нельзя признавать безусловно доказательными для прогнозирования и предупреждения аллергической реакции. В то же время интрадермальное введение малых доз лекарственных препаратов может вызвать сенсibilизацию, которая в дальнейшем способна спровоцировать серьезную аллергическую реакцию.

Лечение лекарственной аллергии зависит от клинических особенностей процесса. Прежде всего необходимо отменить лекарственный препарат, вызвавший аллергию, что в ряде случаев приводит к исчезновению кожных проявлений. Наружно можно применить мази на основе глюкокортикоидов (Адвантан, Элоком, Целестодерм и другие). При тяжелых системных реакциях требуется парентеральное введение глюкокортикоидов (дексаметазон, преднизолон), а также назначение антигистаминных препаратов *per os* (лоратадин, цетиризин, фексофенадин).

Таким образом, все большая популяризация мезотерапии и расширение арсенала лекарственных средств для ее реализации делают проблему аллергических осложнений потенциально значимой. Исключить их из практики невозможно. Единственное оружие в борьбе мезотерапевта с аллергическими реакциями — знание механизмов этих реакций и правил оказания неотложной помощи пациентам при развитии аллергической реакции на введение лекарственного препарата.