

Д.Ш. Мачарадзе, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов, г. Москва, РФ

Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития

Анафилаксия (АФ; прежний термин «анафилактический шок» не рекомендуют использовать) – это тяжелая аллергическая реакция, которая развивается быстро и может привести к летальному исходу. По определению Всемирной организации здравоохранения, АФ является серьезной, опасной для жизни системной реакцией гиперчувствительности. По сути, оба эти определения являются неточными. Понятно, что понятие «опасные для жизни реакции» может быть по-разному истолковано как самими пациентами, так и врачами. В частности, это было убедительно продемонстрировано в недавнем исследовании, проведенном в Германии, по результатам которого выявлена существенная гиподиагностика АФ среди опрошенных врачей.

Неоднородная клиническая симптоматика АФ; неправильная интерпретация ее клинических особенностей; отсутствие доступных и достоверных тестов, подтверждающих диагноз, — все это, несомненно, делает сложным своевременное установление диагноза АФ с четкой нозологической рубрикой в повседневной клинической практике врача любой специальности.

Существует несколько важных правил, соблюдение которых равносильно спасению жизни человека с АФ. Оказывать своевременную и правильную помощь такому больному обязан медицинский работник любой специальности. Более того, такой пациент должен уметь самостоятельно делать жизненно важную инъекцию адреналина, что существенно облегчает использование в нужных ситуациях аутоинъектора эпинефрина (к сожалению, до сих пор недоступного на российском фармацевтическом рынке). Каждый больной, перенесший тяжелую аллергическую реакцию и АФ (или при подозрении на АФ), в обязательном порядке должен быть направлен к аллергологу-иммунологу. В обязанности аллерголога-иммунолога входит следующее: скрупулезно детализировать анамнез заболевания и координировать аллергологическое и другие виды обследования такого пациента; выявить причину, которая вызвала развитие АФ; провести обучение пациента и предоставить ему письменный план самостоятельных действий (за рубежом обучают правильному использованию аутоинъектора эпинефрина).

Классификация

Согласно современной международной номенклатуре, среди АФ выделяют аллергическую (обусловленную участием иммуноглобулина Е — IgE, прежнее название «анафилактический шок») и неаллергическую (термин «анафилактоидный шок» также считается устаревшим). При не-IgE-опосредованной АФ иммунные реакции могут быть инициированы IgG или другими иммунными механизмами: внешними факторами (например, воздействием холода, тепла, физической нагрузки); приемом лекарств (например, опиоидов); принятием алкоголя. Идиопатическая АФ — это диагноз исключения, который должен быть поставлен только после комплексного углубленного обследования больного (необходимо детализировать историю болезни, исключить другие причины АФ, в том числе ранее не распознанный аллерген; провести правильную дифференциальную диагностику и т. п.). В настоящее время идиопатическую АФ рассматривают как отдельный диагноз, который, судя по литературным данным, открывает новые возможности для выявления ранее неизвестных триггеров АФ; требует изучения патофизиологических механизмов, а также идентификации больных с недиагностированным мастоцитозом или заболеванием клональных тучных клеток и т. п.

Кроме такого деления и практической обоснованности, в целом больше ничего существенного не изменилось в представлении об АФ с тех пор, как в 2002 г. S. Kemp и R. Lockey написали в своем обзоре: «Независимо от патофизиологических механизмов развития, нет различий в клинической картине и терапии между IgE- и не-IgE-опосредованной формами АФ».

Для описания АФ используют множество других терминов — «генерализованная системная реакция», «системная аллергическая реакция», «реакция выраженной гиперчувствительности», что, несомненно, также

способствует гиподиагностике АФ и, в частности, затрудняет ее лечение (в том числе с применением эпинефрина).

Обозначения АФ, согласно МКБ-10:

- T78.2 — Анафилактический шок неуточненный.
- T78.0 — Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.
- T80.5 — Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.
- T88.6 — Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

Распространенность

В основном истинные показатели частоты АФ занижены, поскольку они не регистрируются должным образом. Это обусловлено несколькими причинами, главные из которых — неточная кодировка по МКБ-10; включение в статистические данные только признанных случаев АФ с установленным в стационаре диагнозом; отсутствие баз данных региональных больниц в общегосударственном Реестре и т. п.

Например, количество зарегистрированных случаев АФ в г. Алькорконе (Испания) составило 103 эпизода на 100 тыс. человек в год (показатель общей стандартизированной заболеваемости — 112 случаев на 100 тыс. человек); из них чаще всего (313 эпизодов) она встречалась в возрастной группе от 0 до 4 лет. В то же время в РФ обращений на прием к аллергологу-иммунологу, например, одной из детских поликлиник г. Москвы с диагностированными случаями АФ у детей, в том числе других возрастов, было крайне мало.

Общий вывод большинства зарубежных исследований: в течение последних десятилетий распространенность АФ резко выросла во всех возрастных группах населения. Так, в Австралии частота АФ, вызванной патологической реакцией на прием пищи, повысилась за последние годы на 350%, по другим причинам — на 230%. АФ на лекарственные средства развивается у госпитализированных пациентов в 1 из каждых 2700 случаев.

Смертность

В Великобритании, например, от тяжелой АФ ежегодно погибают 1–3 человека на 1 млн населения (основная причина — употребление орехов); в Австралии, Турции, Корее, Китае главным триггером летального исхода АФ является прием лекарственных средств — до 20%. Факторы риска летальности от АФ, вызванной потреблением пищи: возраст 10–35 лет; обострение бронхиальной астмы; аллергия на арахис; запоздалое введение адреналина. Предикторы смертности при АФ, индуцированной приемом препаратов: возраст 55–85 лет; наличие респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний; использование антибиотиков или анестезирующих веществ. От АФ, вызванной укусами перепончатокрылых насекомых, чаще всего погибают мужчины в возрасте 35–84 лет (2–4 летальных исхода на 1 млн населения в год в США).

Основные причины летальных исходов при АФ: сосудистая недостаточность; асфиксия; тромбозы сосудов; инсульты; кровоизлияния в надпочечники; гипотензивная АФ (при укусах насекомых); обструкция верхних/нижних дыхательных путей (при пищевой АФ); плохо контролируемая бронхиальная астма.

Патогенез

АФ, как и аллергия, развивается в результате иммунных реакций, опосредованных IgE, который через высокоаффинные FcεR1-рецепторы участвует в высвобождении из активированных тучных клеток и базофилов многих воспалительных медиаторов: гистамина, гепарина, триптазы, химазы, карбоксипептидазы А3, фактора некроза опухоли альфа (TNFα); de novo синтезированных — фактора активации тромбоцитов (PAF), простагландина D2 (PGD2), лейкотриена C4, интерлейкинов (IL-5, -6, -8, -13), хемокинов (MIP-1, MIP-1β, MCP-1) и т. п.

Тучные клетки играют ключевую роль не только в развитии АФ. Они широко представлены в дыхательных путях, включая альвеолы легких, в желудочно-кишечном тракте, коже. Есть мнение, что рецидивы эпизодов АФ имеют место у лиц с более высоким содержанием тучных клеток; возможно, причина обусловлена разными путями их активации, что может объяснить предрасположенность некоторых людей к повторным случаям АФ. Повышение уровней тучных клеток и IgE в бронхах — характерные признаки аллергической астмы. Высокий уровень IgE может привести к увеличению экспрессии FcεR1-рецепторов на тучных клетках. Теоретически наличие таких рецепторов на тучных клетках в альвеолярной паренхиме способствует повышению риска АФ у больных, сенсибилизированных к системным аллергенам при бронхиальной астме.

Активация гистамина через H₁-H₄-рецепторы ведет к коронарной вазоконстрикции и сердечной недостаточности (H₁-рецепторы), системной вазодилатации и тахикардии (H₂-рецепторы), торможению высвобождения норадреналина (H₃-рецепторы), хемотаксису и высвобождению медиаторов воспаления (H₄-рецепторы). Гепарин и, возможно, триптаза способствуют активации брадикинина, процессов фибринолиза и системы комплемента. Тромбоцитактивирующий фактор снижает коронарный кровоток и сократительную способность миокарда, усиливает активацию нейтрофилов и эозинофилов, вызывает локальную и системную агрегацию тромбоцитов, а также периферическую вазодилатацию и тяжелую гипотензию, возможно, через индукцию NO. Из-за физиологических изменений, вызванных АФ, активируются компенсаторные механизмы, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, повышение секреции адреналина из локальных симпатических нервных окончаний, что может привести к аритмии сердца и т. п. Негативный эффект усиливается действием триптазы, которая высвобождается из деградированных тучных клеток.

Все же традиционно иммунопатологические механизмы АФ подразделяются на зависящие и независимые от высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов. Однако в последнее время в литературе накапливаются данные, подтверждающие значение альтернативных путей развития АФ. Действительно, есть немало случаев, когда у человека, перенесшего АФ, не выявляются антигенспецифические IgE или отсутствуют признаки активации тучных клеток (повышение сывороточного уровня триптазы, гистамина). Иными словами, классическим путем, при котором в иммунопатологические механизмы включаются IgE, тучные клетки и гистамин, нельзя объяснить каждую причину АФ. Это показано в экспериментах на мышах с дефицитом тучных клеток, IgE или их

рецепторов FcεR1. Так, сывороточный уровень тромбоцитактивирующего фактора у пациента достоверно коррелирует с тяжестью АФ.

Идиопатическую АФ диагностируют в тех случаях, когда на основании анамнеза заболевания, результатов кожных проб и тестов in vitro (определения специфических IgE-антител в сыворотке крови, если возможно, в комбинации с клеточными реакциями) не удается обнаружить ее причину.

Факторы риска

Оценка предикторов крайне важна, поскольку они тоже участвуют в развитии АФ и, пожалуй, играют главенствующую роль в подтверждении диагноза и тактике выбора терапии. Правда, у некоторых лиц аллергические реакции возникают в отсутствие каких-либо очевидных факторов риска. Однако существует ряд клинических ситуаций, при которых вероятность развития АФ повышается.

У лиц с атопией имеет место повышенный риск развития серьезных аллергических реакций на лекарства. Возраст (лекарственная аллергия чаще встречается у пациентов молодого и пожилого возраста), генетический полиморфизм человеческого лейкоцитарного антигена (HLA, гена главного комплекса гистосовместимости), а также сопутствующие вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса) также обуславливают повышенный риск развития иммунологических реакций на лекарства. Восприимчивость к препаратам зависит также от генетического полиморфизма относительно их метаболизма. Кроме того, актуальным является метод введения лекарственного средства (внутривенный путь связан с более тяжелой реакцией и развитием АФ).

Опыт показывает, что пациенты с анамнезом необъяснимых реакций во время анестезии также находятся в группе риска по развитию аллергических реакций. Кроме того, множественные операции, процедуры, профессиональное воздействие антибиотиков, латекса и др. ассоциируются с повышенной частотой возникновения АФ.

Этиология

Потребление пищевых продуктов, прием лекарственных средств и укусы насекомых — три наиболее распространенных триггера АФ. У детей чаще всего причиной АФ является потребление того или иного пищевого продукта, в то время как у взрослых — укусы ядовитых насекомых и прием препаратов (табл. 1).

АФ на пищевые продукты

Все продукты потенциально могут стать причиной АФ, в том числе ранее не замеченные в том, что обуславливают такую реакцию (например, свежее красное мясо, содержащее углеводные детерминанты; особенно часто отмечается у лиц после укуса клеща в анамнезе). Кроме того, пищевые триггеры могут быть скрыты в заменителях; перекрестно реагирующих продуктах питания; пищевых добавках (специях, красителях — кармин/кошениль, однозамещенном глутамате, сульфатах, папаине). Реакции могут вызвать также загрязняющие пищевые продукты паразиты (например, нематода Anisakis simplex) и пылевые клещи. В частности, описаны случаи так называемой пищевой клещевой анафилаксии (Oral Mite Anaphylaxis; Pancake Syndrome) — аллергической реакции на отравление продуктами питания, загрязненными клещами. Живущий в старой муке, различных сухих лекарственных растениях и на складах клещ Thugorhagus entomophagus (распространен в Европе, встречается в РФ) может вызывать профессиональные респираторные заболевания у фермеров (акариаз легочный), а также пищевую клещевую анафилаксию.

Продолжение на стр. 30.

АЛЕРГОЛОГИЯ
ОГЛЯД

Д.Ш. Мачарадзе, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов, г. Москва, РФ

Анафилаксия: некоторые факторы
риска ее развития

Продолжение. Начало на стр. 27.

Таблица 1. Перечень наиболее распространенных возможных причин АФ
Чаще всего:
• продукты питания (арахис, орехи, яйца, морепродукты и рыба, коровье молоко, пшеница);
• лекарства (наиболее часто β-лактамыные антибиотики);
• укусы насекомых (пчел и ос);
• натуральный латекс;
• неидентифицированные (причина не установлена; идиопатическая АФ)
Менее распространенные:
• физическая нагрузка;
• семенная жидкость;
• пищевые добавки (глутамат натрия, сульфиты);
• гормональные изменения (менструация);
• топические лекарственные средства;
• трансфузии

У сенсibilизированного к клещам домашней пыли больного, съевшего продукты из зараженной *T. entomophagus* муки, появляются крапивница, зуд, кашель, свистящее дыхание, АФ. Возбудителями могут быть и клещи *Blomia freemani*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Blomia tropicalis*. Такие случаи чаще диагностируют в тропическом и субтропическом климатах.

Именно пищевые продукты (орехи — особенно кешью, арахис; молоко, яйца) были основной причиной АФ в 92% случаев, зарегистрированных в г. Стокгольме (Швеция) в течение года у детей. Она чаще наблюдалась в периоды цветения деревьев и растений, а также у детей, страдающих бронхиальной астмой. В таких группах риска в исследовании среди 220 пациентов в возрасте 50–65 лет частота АФ на потребление пищевых продуктов также была самой высокой и составила 42%.

АФ на латексе

Выделяют три группы риска относительно развития АФ и аллергических реакций на латекс: 1) медицинские работники; 2) дети со *Spina bifida* и урогенитальными пороками развития; 3) люди, чья деятельность связана с профессиональной экспозицией латекса. В таких группах риска больным наряду с учетом данных анамнеза (однако опрос не дает полной информации) для диагностики аллергии на латекс используют кожные пробы, патч-тесты, пробу с латексными перчатками, а также определение специфических IgE-антител к латексу. К сожалению, стандартных тестов диагностики аллергии на натуральный латекс нет. Для таких пациентов при стоматологических и хирургических вмешательствах используют безлатексные предметы (катетеры, перчатки и т. п.).

АФ на прием лекарств

Примерно 10% побочных реакций на применение препаратов представляют собой не прогнозируемые реакции лекарственной гиперчувствительности. Нередки случаи как гиподиагностики, так и гипердиагностики.

Лекарственные средства могут вызывать АФ через IgE-зависимые, IgE-независимые иммунологические механизмы или прямую стимуляцию тучных клеток. Чаще всего возникновение реакций гиперчувствительности на прием препаратов обуславливают антибиотики (прежде всего, β-лактамы); вакцины и гормоны (например, прогестерон, инсулин, адренокортикотропный гормон); белковые препараты (иммуноглобулины), а также витамин В, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для иммунотерапии аллергены.

Появились сообщения об АФ, возникающих при использовании моноклональных антител (цетуксимаба, инфликсимаба, омализумаба). В частности, АФ на омализумаб развивается в 0,09% случаев, из них в 61% эпизодов через 2 ч после 3-й инъекции и в 14% случаев —

через 30 мин после 4-й или 5-й инъекции. Известны случаи, когда АФ возникала у больных с тяжелой бронхиальной астмой через год после начала терапии омализумабом.

При анестезии развитие АФ зависит от очень широкого спектра факторов, в том числе контакта с латексом, использования большого количества различных препаратов (например, дезинфицирующих, антисептиков). По литературным данным, АФ, которая развивалась во время общего наркоза, чаще всего связывают с применением нейромышечных блокаторов, латекса и антибиотиков.

Вакцины для предупреждения инфекционных заболеваний редко вызывают АФ (скорее, это могут быть такие белки, как желатин, декстран или овальбумин). Недавно были описаны случаи развития АФ через год после применения адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины у детей с аллергией к коровьему молоку, таким образом, ученые связали это с содержащимся в данной вакцине казеином (известно, что уровень специфических IgE-антител к белкам коровьего молока не обязательно коррелирует со степенью тяжести аллергических реакций).

АФ на аллергенспецифическую иммунотерапию

Прежде всего, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) проводят только специально обученные аллерголог-иммунолог и медсестра, что в высшей степени снижает риск развития АФ (других аллергических реакций) на иммунотерапию.

При правильном проведении АСИТ частота развития тяжелых и фатальных реакций на нее очень низка (1 случай на 2,5 млн инъекций). Риск повышается у пациентов с плохо контролируемой бронхиальной астмой или принимающих β-адреноблокаторы.

В случае появления АФ в процессе проведения АСИТ аллерголог-иммунолог должен идентифицировать факторы, связанные, с одной стороны, непосредственно с ее осуществлением, и с другой — состоянием здоровья пациента (табл. 2).

АФ на семенную жидкость

АФ после вступления в половой контакт рассматривают как результат IgE-опосредованной сенсibilизации к протеинам семенной плазмы разной молекулярной массы (>90% простатспецифических антигенов имеют молекулярную массу 12–75 кДа). В анамнезе у большинства таких пациентов отмечалась выраженная сенсibilизация на собачью шерсть.

Болезнь диагностируют по данным прик-тестов со свежей семенной плазмой человека или ее фракций. Вместе с тем у таких пациентов следует исключить другие причины, которые могли бы вызвать аллергию (латекс, употребление аллергенных пищевых продуктов, пассивный перенос аллергена через семенную плазму).

Таблица 2. Потенциальные факторы риска развития АФ при проведении АСИТ / сублингвальной АСИТ (СЛИТ)	
Факторы, связанные непосредственно с АСИТ или СЛИТ	Факторы, связанные непосредственно с самим пациентом
• Смешивание различных аллергенов	• Системные реакции в прошлом, включая АФ на АСИТ / СЛИТ
• Проведение по ускоренной схеме	• Предыдущие тяжелые локальные реакции
• Передозировка аллергена	• Острая инфекция (например, ОРВИ)
• Применение нестандартизированного аллергена	• Повышение температуры тела
• Перерывы в режиме дозирования	• Инфекции или повреждения слизистой полости рта (например язвы, пародонтит, гингивит и т.д.) во время проведения СЛИТ
	• Бронхиальная астма, особенно тяжелая или неконтролируемая
	• Мастоцитоз
	• Предменструальный статус
	• Молодой возраст
	• Эмоциональный стресс
	• Физическая нагрузка
	• Высокая концентрация пыльцы в воздухе

АФ при физической нагрузке

Интенсивные физические нагрузки могут спровоцировать или усугубить синдромные проявления аллергии и даже АФ. Обычно после экстремальной нагрузки (игры в футбол, теннис, аэробики, танцев), а также перегрева у некоторых больных могут появиться уртикарная сыпь, зуд кожи и прогрессирование симптомов до развития ангиотеки, свистящего дыхания, коллапса. Иногда эти эпизоды бывают связаны с приемом определенного продукта, к которому пациент сенсibilизирован, лекарственных средств (например, аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов) или совпадают с периодом высокой концентрации пыльцы растений в воздухе.

Чаще всего прием аллергенного продукта за 2–4 ч (реже — за 12 ч) до физической нагрузки приводит у таких больных к появлению кожного зуда или других выше перечисленных симптомов.

В таких случаях следует сразу прекратить физическую нагрузку. Профилактический прием лекарств неэффективен, некоторым больным может помочь ежедневное применение антигистаминных средств. Прогноз хороший, но описаны летальные исходы. Тяжелые приступы со временем прекращаются, видимо, из-за избегания больным излишней физической нагрузки или изменения условий жизни.

Более редкие причины АФ — физические факторы (холод, тепло, вода). У больных, страдающих холодовой крапивницей, АФ может развиваться при общем переохлаждении (например, купании в холодной воде).

Профессиональные аллергены, реже вдыхание таких аллергенов, как перхоть животных или пыльцы растений, также могут вызвать АФ.

АФ на укусы насекомых

У некоторых людей аллергия на яд перепончатокрылых может спровоцировать АФ с летальным исходом. Возникновение вскоре после укусов перепончатокрылых насекомых абдоминальных симптомов (боль в животе и рвота) является предиктором развития АФ. В случае подтверждения диагноза инсектной аллергии больному, перенесшему АФ на укусы перепончатокрылых, показана АСИТ (по данным зарубежных исследований, она эффективна в 98% случаев). Однако некоторые пациенты имеют убедительный анамнез, который указывает на АФ, возникшую в ответ на укусы насекомых, но отрицательные результаты аллергологического обследования (поскольку в РФ кожные пробы с экстрактами яда насекомых не доступны, у таких больных определяют уровни специфических IgE-антител). В подобной ситуации требуется исключить у такого пациента наличие мастоцитоза (в последнее время ученые обратили внимание на резкое увеличение распространенности АФ у таких больных).

Идиопатическая АФ

Иногда АФ может развиваться без видимой причины. Таких пациентов следует тщательно обследовать (детальный анализ истории болезни для исключения всех предполагаемых причин АФ в совокупности со специфическими лабораторными тестами, например для исключения индолентного системного мастоцитоза). Другие клинические ситуации — необъяснимая АФ или АФ, сопровождающаяся тяжелыми сердечно-сосудистыми симптомами (гипотензией и обмороками при отсутствии крапивницы), при которых также следует заподозрить наличие клональных расстройств тучных клеток. У пациентов с недиагностированным мастоцитозом полезным дополнением могут быть указания в анамнезе на необычные ощущения, возникающие после воздействия тепла (горячая душа) или приема алкоголя, — двух сильнейших факторов, активирующих тучные клетки, а также беспричинные переломы. Идиопатическая рецидивирующая АФ может сопровождать вялотекущий (индолентный) мастоцитоз, при котором кожные проявления могут отсутствовать. Так, у 22–49% взрослых пациентов с системным мастоцитозом возникают эпизоды тяжелой АФ.

Иногда у больного АФ врач подозревает вазовагальную реакцию. Вазовагальный коллапс (нейропсихологическая реакция) — обморок, развивающийся у пациента после инъекций или других болезненных манипуляций и проявляющийся слабым пульсом, бледностью кожных покровов, выраженным потоотделением, тошнотой. Артериальное давление при этом чаще всего бывает нормальным. Зуд кожи, крапивница, ангиотеки, тахикардия, затруднение дыхания и другие признаки, характерные для АФ, отсутствуют.

Таким образом, среди факторов развития АФ, можно выделить следующие:

- 1) связанные с возрастом;
- 2) обусловленные сопутствующими заболеваниями (в частности, атопический статус больного является фактором риска развития АФ на такие триггеры, как аллергенные пищевые продукты, физическая нагрузка, латекс, но не яд перепончатокрылых);
- 3) вызванные одновременным приемом лекарственных средств (особенно β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, седативных, антидепрессантов) и алкоголя;
- 4) связанные с кофакторами (физической нагрузкой; острой инфекцией, например ОРВИ; предменструальным периодом; эмоциональным стрессом; путешествиями), которые усиливают проявления АФ.

Иными словами, достаточно много факторов риска и кофакторов способствуют развитию или утяжелению течения АФ; о каждом из них врач должен быть осведомлен в наиболее полной мере.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Лечащий врач. Аллергология, 2012, № 4