

Анафилаксия

**Профессор кафедры педиатрии и
неонатологии, д.м.н.
Побединская Н.С.**

Анафилаксия : определение

- Анафилаксия – это тяжелая жизнеугрожающая генерализованная или системная реакция гиперчувствительности
- Это наиболее тяжелая форма АР относится к неотложным медицинским состояниям

Анафилаксия : определение

- Часто, но не всегда, анафилаксия обусловлена аллергическими механизмами, обычно IgE.
- Кроме этого наблюдается аллергическая (иммунологическая) не-IgE-обусловленная анафилаксия (IgG, ИК)
- Неаллергические анафилактические реакции (ранее называемые анафилактоидными или псевдоаллергическими реакциями) также возможны, чаще у взрослых, но не у детей

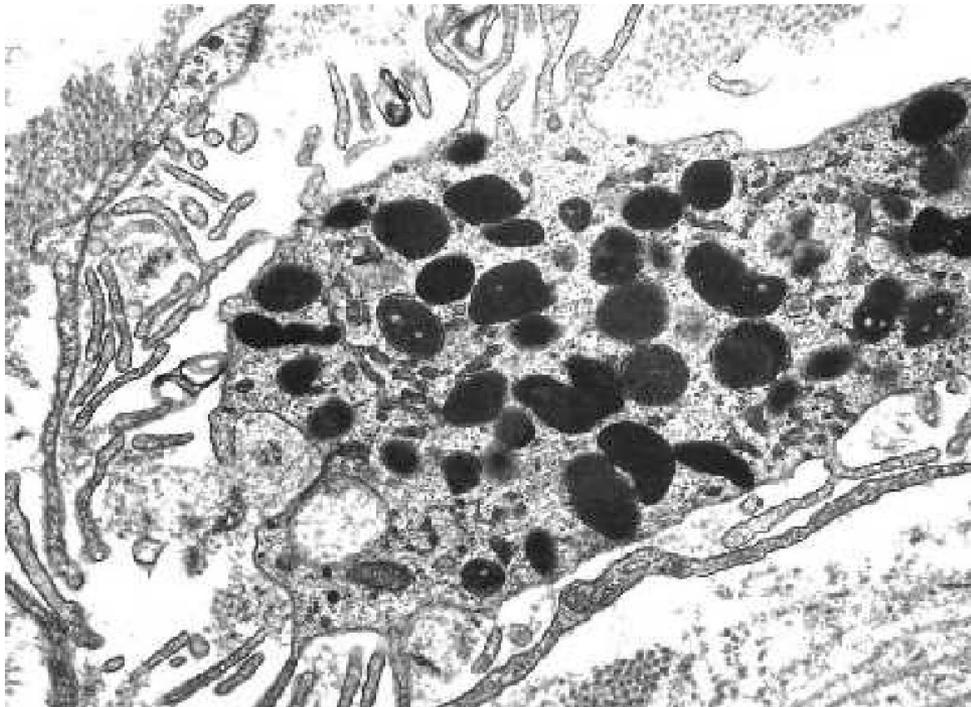
Анафилаксия

- World Allergy Organisation (WAO) предлагает использовать термин **аллергическая анафилаксия** для описания иммуноопосредованных реакций с вовлечением IgE, IgG или ИК (иммунных комплексов)
 - Для реакций с участием неиммунологических механизмов используется термин **неаллергическая анафилаксия**
 - Термин *анафилктоидный* не рекомендуется, также предлагается отказаться от использования термина шок (термин **анафилаксия** рассматривается как всеобъемлющий)

Причины анафилаксии

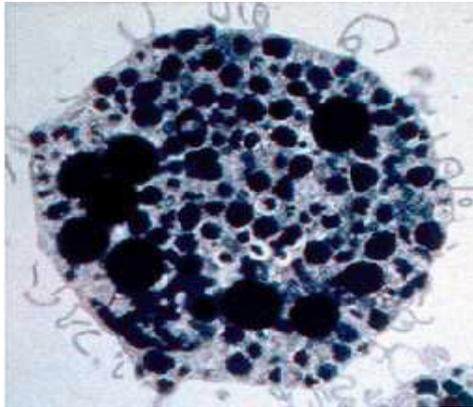
- Во всех возрастных группах распространена анафилаксия от употребления пищевых продуктов – 33%,
 - ядов насекомых при укусах и ужалениях 19%,
 - лекарственных препаратов -14%.

Механизмы IgE-обусловленной анафилаксии



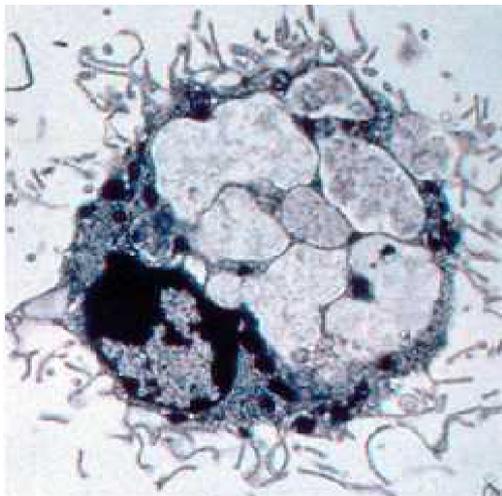
Тяжелая острая генерализованная аллергическая реакция развивается вследствие быстрого высвобождения медиаторов под действием IgE из тучных клеток и базофилов периферической крови

Механизмы IgE-обусловленной анафилаксии



Высвобождаемые из гранул преформированные субстанции :

- Histamine
- Tryptase
- Chymase
- Carboxypeptidase
- Cytokines



Вновь образуемые липидные медиаторы

- prostaglandin D2
- leukotriene (LT) B4, LTC4, LTD4, LTE4
- platelet activating factor.

Chemokines

Heparin and
Growth factors

Не IgE-зависимые механизмы

- Альфа-гал - индуцированная анафилаксия признана в качестве основной причины тяжелых аллергических реакций на цетуксимаб и мясо (говядину, свинину, баранину) – замедленный тип

Клинические критерии анафилаксии -1

● Анафилаксия очень вероятна, если имеется любой из следующих трех критериев (1-3) :

- 1. Острое начало болезни (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, слизистой оболочки или того и другого (например генерализованная волдырная сыпь, зуд, покраснение , отек губ, языка, язычка).

И по крайней мере одно из следующего:

- а. Дыхательные расстройства (например, одышка , бронхоспазм, стридор, гипоксия).
- б. Сердечно-сосудистые расстройства (например, гипотония, коллапс).

Клинические критерии анафилаксии-2

2. Два или больше признаков из следующих, которые появляются быстро после экспозиции вероятного аллергена для пациента (от минут до нескольких часов):
- a. Вовлечение кожи или слизистой оболочки (например, генерализованные волдыри , зуд, покраснение , отек)
 - b. Дыхательные расстройства (например одышка, бронхоспазм, стридор, гипоксия).
 - c. Сердечно-сосудистые расстройства (например, гипотония, коллапс).
 - d. Персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастическая абдоминальная боль, рвота).

Клинические критерии анафилаксии-3

3. Гипотония, которая развивается быстро после экспозиции вероятного аллергена для пациента (от минут до нескольких часов):

- Гипотония для детей определена как:

систолическое кровяное давление

- $<70 \text{ mmHg}$ от 1 месяца до 1-года

- $[\lt 70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{возраст})]$ с 1 до 10 лет,

- $<90 \text{ mmHg}$ от 11 до 17 лет

и диагностическим признакам анафилаксии

- Симптомы со стороны кожи встречаются чаще всего (>90% пациентов)
- Симптомы со стороны кожи, слизистой рта и горла отмечаются пациентом в первую очередь
- Нарастающее развитие анафилаксии может наблюдаться и в отсутствие кожных проявлений



И диагностическим признакам анафилаксии



- **Респираторные симптомы наблюдаются у 40% - 70% пациентов**

- **Бронхоспазм , свистящее дыхание-особо настораживающие симптомы**

- **Нарушение проходимости верхних дыхательных путей вследствие ангиоотека гортани (стридор, дисфония, афония или респираторный дистресс) свидетельствуют о серьезности реакции и должны заставить клинициста быть готовым к оказанию немедленной помощи**



И

диагностическим признакам анафилаксии



- Гастроинтестинальные симптомы – около 30% пациентов
- Шок около 10% пациентов
- Симптомы как правило развиваются в первые 5 - 30 мин
- Чем более быстрое начало – тем более серьезная реакция
Lieberman P.

Влияние типа реакции и аллергена на время развития симптомов

- При IgE-зависимой анафилаксии – обычно в течение 2 часов:
- При приеме пищевых продуктов – в течение 30 мин
- При введении лекарств и укусах насекомых – менее 30 мин



Изменение а/д при анафилаксии у детей

- Гипотензия и шок у детей не относятся к типичным ранним проявлениям анафилаксии
- Гипотония часто сопровождается чувством изменения сознания, чувством страха или потерей сознания

Гастроинтестинальные и другие симптомы анафилаксии

- Острая боль в животе из-за спазмов кишечника, ассоциированная с рвотой и диареей, может быть клиническим проявлением тяжелой анафилаксии



Другие симптомы анафилаксии

- Другие ранние признаки анафилаксии –
Острая ринорея, внезапное начало, зуд глаз и носа
- Они должны учитываться при оценке шкалы тяжести анафилаксии и принятия решения для введения адреналина



Другие симптомы анафилаксии

- Предшествующие анафилактические реакции, тяжесть которых может в последующем нарастать
- Наличие астмы, особенно в сочетании с пищевой аллергией (почти все фатальные случаи пищевой анафилаксии зарегистрированы у детей с астмой),
- Несмотря на то, что астма чувствительный маркер тяжести анафилаксии, фатальное течение анафилаксии может быть и у детей с пищевой аллергией без астмы
- Для каждого пациента следует оценивать ВСЕ факторы риска (тип аллергена, возраст и т.д.)

Диагностические тесты

- Нет специальных диагностических тестов для анафилаксии:
 - В первые часы после АР у больного может повышаться уровень сывороточной **триптазы**
 - **Триптаза** не является специфическим маркером анафилаксии: ее уровень может также использоваться для оценки *системного мастоцитоза*

Триптаза не является специфическим маркером

- **Повышение уровня подтверждает диагноз анафилаксии.**
- **Нормальный уровень не исключает анафилаксии.**

Почему диагноз анафилаксии трудно поставить?

- Триггер не является очевидным, скрыт, или ранее неизвестен
- Идиопатическая анафилаксия
- Симптомы выражены не ярко, транзиторны
- Кожные симптомы отсутствуют в 10-20% всех эпизодов анафилаксии.
- Пациент осматривался не полностью
- Гипотензию не всегда и сложно документировать у детей

Почему диагноз анафилаксии трудно поставить?

- Отсутствуют жалобы со стороны пациентов
- Когнитивные, визуальные или звуковые нарушения
- Неврологические, психиатрические или психологические проблемы
- Использование препаратов , в том числе седативных H1-антигистаминных препаратов
- Интраоперационное развитие анафилаксии
- Прием этанола и т.п.
- Лекарственные триггеры анафилаксии
- Возраст пациентов: ребенок, престарелые



Гиподиагностика анафилаксии

- Использование маскирующих диагнозов:
- Острая аллергическая реакция
- Острая реакция гиперчувствительности
- Пищевая аллергия
- Инсектная аллергия
- Холодовая аллергия

Гиподиагностика анафилаксии

- Сложности в постановке диагноза анафилаксии у детей раннего возраста: не могут описать симптомы
- Многие симптомы анафилаксии могут присутствовать у практически здоровых детей и их сложно интерпретировать
- Симптомы неспецифичны

Гипердиагностика анафилаксии

- Оценка только субъективных симптомов
- Неспецифические симптомы (симптомокомплекс должен рассматриваться в контексте экспозиции аллергена)
- Неправильный дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз

- Аспирация инородного тела
- Врожденный порок респираторного или желудочно-кишечного тракта
- Жизнеугрожающие синдромы, ангиоотеки
- Карциноидный синдром
- Феохромоцитома
- Гипергликемия
- Гастроинтестинальные и тиреоидные опухоли

Причины возможных ошибок при диагностике

- Гипервентиляционный синдром
- Тревожные расстройства
- Панические атаки (нехватка воздуха)
- Вазовагальные приступы (обморок)
- Синдром Мюнхаузена
- Дифференциальный диагноз анафилаксии
- при наличии приливов

Диагноз анафилаксии

- Врач –аллерголог должен идентифицировать специфические причины на основании:
 - Полной и точной истории болезни с анамнезом аллергии и анамнезом жизни
 - Кожных тестов/определение уровня аллергенспецифических IgE
 - Пище
 - Ядам насекомых
 - Лекарствам (некоторым)
 - Провокационные тесты:
(отобранная группа пациентов, врачебное наблюдение и постановка теста в стационаре)
 - Пища
 - НПВС
 - Физическая нагрузка

Классификация анафилактического шока по тяжести

- **1 степень тяжести АШ:** Гемодинамические нарушения незначительные, АД снижено на 30-40 мм рт.ст. от исходных величин.
- Начало АШ может сопровождаться появлением
- предвестников (зуд кожи, сыпь, першение в горле, кашель и др.). Пациент в сознании, может быть возбуждение или вялость, беспокойство, страх смерти и пр.
- Отмечается чувство жара, шум в ушах, головная боль, сжимающая боль за грудиной.
- Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, ангиоотек, симптомы риноконъюнктивита, кашель и пр.

Классификация анафилактического шока по тяжести

- **2 степень тяжести АШ:** Гемодинамические нарушения более выражены.
- Продолжается снижение АД ниже 90-60/40 мм рт.ст. Возможна потеря сознания.
- У больного может быть чувство беспокойства, страха, ощущение жара, слабость, зуд кожи, крапивница, ангиоотек, симптомы ринита, затруднение глотания, осиплость голоса (вплоть до афонии), головокружение, шум в ушах, парестезии, головная боль, боли в животе, в пояснице, в области сердца.
- При осмотре - кожа бледная, иногда синюшная, одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких. Тоны сердца глухие, тахикардия, тахиаритмия.
- Может быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

Классификация анафилактического шока по тяжести

- **3 степень тяжести АШ:**

Потеря сознания, АД 60-40/0 мм рт.ст. Нередко судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный.

- **4 степень тяжести АШ:**

АД не определяется. Тоны сердца и дыхание не прослушиваются.

II. В зависимости от доминирующей клинической симптоматики АШ.

- а) **Типичный вариант** — гемодинамические нарушения часто сочетаются с поражением кожи и слизистых (крапивница, ангиоотек), бронхоспазм.
- б) **Гемодинамический вариант** — на первый план выступают гемодинамические нарушения.
- в) **Асфиксический вариант** — преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности.
- г) **Абдоминальный вариант** — преобладают симптомы поражения органов брюшной полости.
- д) **Церебральный вариант** — преобладают симптомы поражения центральной нервной системы

III. В зависимости от характера течения АШ.

а) **Злокачественное течение** характеризуется острым началом с быстрым падением АД (диастолическое — до 0 мм рт.ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов

дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма.

- Данная форма достаточно резистентна к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД и глубокой комы.
- Чем быстрее развивается анафилактический шок, тем более вероятно развитие тяжелого анафилактического шока с возможным летальным исходом (Уровень достоверности доказательств С).
- Именно поэтому для данного течения анафилактического шока характерен неблагоприятный исход.

III. В зависимости от характера течения АШ.

б) **Острое доброкачественное течение** характерно для типичной формы АШ.

- Расстройство сознания носит характер оглушенности или сопорозности, сопровождается умеренными функциональными изменениями сосудистого тонуса и признаками дыхательной недостаточности.
- Для острого доброкачественного течения АШ характерны наличие хорошего эффекта от своевременной и адекватной терапии и благоприятный исход.

III. В зависимости от характера течения АШ.

в) **Затяжной характер течения** наблюдается после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект.

- В последующий период симптоматика не такая острая, как при первых двух разновидностях анафилактического шока, но отличается резистентностью к терапевтическим мерам, что нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит.
- Данное течение характерно для анафилактического шока, развившегося вследствие введения препаратов пролонгированного действия.

III. В зависимости от характера течения АШ.

- г) **Рецидивирующее течение** характеризуется возникновением повторного шокового состояния после первоначального купирования его симптомов. Часто развивается после применения лекарственного средства пролонгированного действия.
- Рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии.

III. В зависимости от характера течения АШ.

- д) **Абортивное течение** наиболее благоприятное.
- Часто протекает в виде асфиксического варианта типичной формы анафилактического шока. Купируется достаточно быстро.
- Гемодинамические нарушения при этой форме анафилактического шока выражены минимально

Медицинская помощь при анафилаксии

- Лечение остро возникших эпизодов
- Выполнение мероприятий , направленных на предотвращение повторных анафилактических реакций



Лечение острых эпизодов

- Скорость оказания помощи – критический фактор (Еv.А)
- Препарат выбора – **адреналин**, все остальное – вспомогательная терапия (Еv.А)
- В клинической практике, в том числе у детей, необходимо использовать аутоинъекторы адреналина.

При отсутствии аутоинъекторов – ампульный раствор адреналина набирается шприцем

Аутоинъектори адреналина

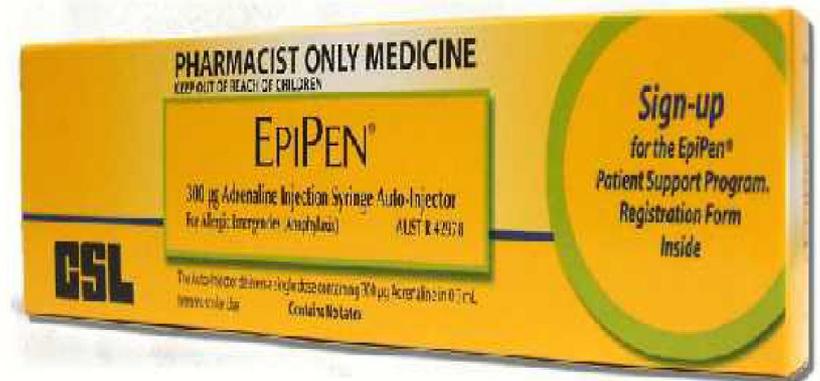
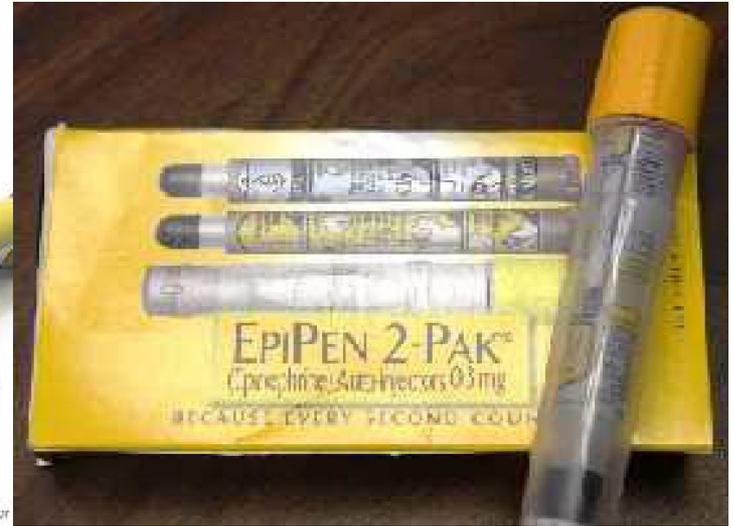


form and mechanism exploration



spring retracting mechanism

adrenalina – anaphylactic auto injector



Примеры устройств для введения адреналина

Название устройства	Содержание адреналина	Показания (дети с массой тела)
Анапен	0.3 mg	>30 kg
Анапен junior	0.15 mg	15–30 kg
ЕpiPen	0.3 mg	>30 kg
ЕpiPen junior	0.15 mg	15–30 kg
Тwinject	0.3 mg	>30 kg
Тwinject junior	0.15 mg	15–30 kg

Адреналин - неотъемлемый компонент лечения анафилаксии

- Родители и пациенты должны использовать адреналин в соответствии с предписанием врача.
- Многие не имеют адреналина и не умеют делать инъекции



Показания к назначению адреналина

- Врач должен рекомендовать адреналин:
 - Детям и взрослым с анафилаксией манифестирующей респираторными и кардиоваскулярными симптомами
 - Детям и взрослым с астмой , постоянно получающим противоастматическую терапию, с эпизодами анафилаксии в анамнезе
 - Индивидуально – детям с анафилаксией, проявляющейся гастроинтестинальными симптомами
 - Пациентам с инсектной аллергией и идиопатической анафилаксией
 - При анафилаксии, вызванной физической нагрузкой

Противопоказания к назначению адреналина

- Нет абсолютных противопоказаний к назначению адреналина при анафилаксии
- Необходима определенная осторожность при назначении адреналина больным с тахиаритмией, кардиомиопатией при пищевой анафилаксии.
- Всегда надо помнить , **что адреналин – это жизнеспасаящая инъекция при анафилаксии**

Способы введения адреналина

- В/м (0,1% раствор эпинефрина) – предпочтительный способ (высокая и быстрая биодоступность, пик концентрации через 10 мин, лучший профиль безопасности, более продолжительный эффект по сравнению с в/в (1:1000, 1 мг/мл, доза 0,01 мл/кг, максимальная разовая доза 0,5 мг) (Ev.A)
- Место введения – передне-латеральная поверхность бедра
- Аутоиньекторы лучше, чем шприц и ампула

Способы введения адреналина



Способы введения адреналина

- В/в – вводится пациентам с тяжелой анафилаксией, не ответившим на в/м инъекцию, или при сердечно-сосудистом коллапсе (доза $0,1\mu\text{g}/\text{кг}/\text{мин}$)
- Инфузия проводится на фоне мониторинга сердечной деятельности (помнить о возможности развития гипертензивного криза или желудочковой аритмии)

Способы введения адреналина

- Ингаляционный путь – неэффективен для воздействия на системные проявления.
- Может оказаться полезным при отеке слизистой полости рта и ангиоотеке верхних дыхательных путей при распылении через небулайзер

Другие назначения

- Кислород (через маску) 6-8 л/мин



Другие назначения

- Восстановление ОЦК – коллоидные и кристаллоидные растворы
- Ингалируемые β_2 -агонисты
- **Дискутабельно:** H1-блокаторы (пригодны для в/в дифенгидрамин и хлорфенирамин, клемастин) , антигистамины 2 поколения **внутри** – *только при а/д не менее 90 мм рт.ст*
- Омализумаб

Другие назначения при анафилаксии

- **Кортикостероиды** – не рассматриваются как препараты первой линии для лечения анафилаксии. Их эффект наступает не очень быстро, не было получено достаточных доказательств о их эффективности в уменьшении риска развития поздней фазы
- Для в/в введения может использоваться гидрокортизон или метилпреднизолона ацетат

Другие назначения при анафилаксии

- Предложенные для взрослых варианты терапии – H₂-антагонисты и глюкагон – у детей не изучались
- Омализумаб

Алгоритм оказания помощи

- Обязательно ведение письменного протокола при оказании медицинской помощи
- Оценка проходимости воздухоносных путей (**Airway**), дыхания (**Breathing**), кровообращения (**Circulation**) и сознания. (Мнемотехнический прием для запоминания алгоритма для англоязычных врачей – **ABC**).
- Назначение адреналина 0.01 мг/кг или 1:1000 (1 мг/мл) , максимум 0,5 мг (взрослые) или 0,3 мг (дети), повторить эти дозы каждые 5 - 15 минут, если необходимо в зависимости от имеющихся симптомов анафилаксии

Доврачебная помощь при остро возникшей анафилаксии

- Использование β_2 -агонистов, антигистаминов и ГКС внутрь дискутируется, т.к. может отсрочить жизнеспасательную инъекцию адреналина

- Однако, существует согласованная точка зрения по поводу того, что быстро действующие антигистамины per os должны быть назначены ребенку с острой аллергической реакцией независимо от прогноза ее тяжести.

Оптимально подходят сиропы антигистаминов (легкий прием, быстрое поглощение и всасывание)

Медицинская помощь при анафилаксии

- Лечение остро возникших эпизодов
 - **Выполнение мероприятий , направленных на предотвращение повторных анафилактических реакций**



Стратегии по предотвращению повторных эпизодов анафилаксии

- При ужалении насекомых – АСИТ ядами
- При проведении АСИТ – наблюдение за больным не менее 30 мин, не проводить АСИТ пациентам с плохо контролируемой астмой
- При лекарственной анафилаксии – исключение ЛП и сходных компонентов

Стратегии по предотвращению повторных эпизодов анафилаксии

- При аллергии к латексу- исключить использование изделий (важно для проведения стоматологических и хирургических вмешательств)
- Исключить латексно-фруктовые перекрестные реакции



Стратегии по предотвращению повторных эпизодов анафилаксии

Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой – не есть ассоциированные с анафилаксией продукты за 4 часа до физической нагрузки, исключить продукты с перекрестной реактивностью



~~Общие принципы~~

предотвращения

острых эпизодов анафилаксии

- Больные и их родители должны распознавать симптомы анафилаксии и быть готовы к оказанию самопомощи
- У больного анафилаксией должен быть паспорт аллергика

Ключевые моменты

- Анафилаксия — это тяжелая, опасная для жизни реакция организма, которая может возникнуть в любом возрасте.
- Степень тяжести предшествующих приступов не позволяет прогнозировать степень тяжести последующих реакций.
- Применение адреналина в ранней фазе анафилактической реакции улучшает ее исход.

Ключевые моменты

- Внутримышечные инъекции адреналина являются терапией первой линии при анафилаксии.
- К внутривенным инъекциям адреналина следует прибегать лишь в случае отсутствия у пациента ответной реакции на стандартные методы терапии или при сосудистом коллапсе (такие инъекции должен делать врач под контролем ЭКГ).
- Пациентам с системной аллергической реакцией необходимо назначать использовать инъекции адреналина в/м (выписать шприц и адреналин в ампулах, если недоступны аутоинъекторы) в зависимости от степени риска развития последующих реакций.

Советы врачу

- В 80% случаев при анафилактических реакциях наблюдаются изменения кожи или слизистых оболочек (эритема, уртикарная сыпь (крапивница), ангионевротический отек).
- Эти симптомы могут быть слабо или сильно выраженными.
- После того, как вы поставили диагноз анафилаксия, необходимо как можно скорее ввести пациенту 0,5 мл раствора адреналина 1:1000 внутримышечно.

Советы врачу

- Если пациент имеет аутоинъектор , то доза адреналина в нем составляет 300 мкг. Пациенту может понадобиться вторая инъекция препарата.
- Все пациенты, перенесшие анафилаксию, должны оставаться под наблюдением специалистов в медицинском учреждении, где имеется необходимое реанимационное оборудование, так как существует риск развития двухфазной реакции.

Национальные рекомендации по анафилаксии и русскоязычные публикации

- Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку. 2013 (сайт РААКИ) <http://nrcii.ru/docs/8.anaphylaxu.pdf>
М.: Фармарус Принт Медиа 2014, 126 с.
- Аллергология и иммунология: национальное руководство/под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-с.482-491
- Астафьева Н.Г. и соавт. Анафилаксия : ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах. Фарматека. 2013 Аллергология/ дерматология. с.8-16
- Астафьева Н.Г. и соавт. Анафилаксия: от экспериментальных исследований Рише к современным клиническим руководствам. Доктор.ru 2011 ,№ 3 (62) с.7-14
- Астафьева Н.Г. Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах. Лечащий врач, 2011 №4, с.6-12
- Мачарадзе Д.Ш. Лечение Анафилаксии. Лечащий врач 2012, № 6
- П.В. Колхир Доказательная аллергология-иммунология. "Практическая Медицина" Москва 2010 . стр. 427 - 445

Вопросы для пре-теста

случай 1-диагноз

- Больная П. 17 лет после предварительного обследования пришла в частный медицинский центр для проведения амбулаторной стоматологической операции. Для проведения обезболивания в 15.20 начато введение лидокаина. В ходе проведения процедуры пациентка отметила следующие симптомы: беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, покраснение кожи, тошноту, схваткообразные боли в животе.
- Ваш диагноз
- 1. Неврогенная реакция на инъекцию
- 2. Токсическое действие лидокаина
- 3. Анафилаксия на лидокаин

Вопросы для пре-теста

Случай 1 – лечебная тактика

Ваши действия:

1. Продолжить медленное введение лидокаина и провести операцию
2. Немедленно прекратить введение препарата, оставить больную в кресле, ввести антигистамины
3. Прекратить введение препарата, уложить больную горизонтально, ввести адреналин

Вопросы для пре-теста

Случай 2

- После вашего лечения у пациента полностью купирована анафилаксия. Он спрашивает, может ли у него развиться ухудшение состояния (повторная анафилаксия) в течение последующих нескольких часов.

Какова вероятность развития у пациента двухфазной реакции?

1. Менее 1%
2. 1—20%
3. 20—40%
4. 40-60%