

Факторы риска развития анафилаксии

Об известных современной медицинской науке факторах риска развития анафилаксии, а также о рекомендациях по их предотвращению или сокращению их опасности в интервью, опубликованном в газете Медицинский вестник, рассказала профессор кафедры кафедры аллергологии и иммунологии ФПК РУДН (Москва) Д.Ш. МАЧАРАДЗЕ, доктор медицинских наук

- Дали Шотаевна, что такое анафилаксия?

- Анафилаксия - это тяжелая аллергическая реакция. Она развивается быстро и может привести к летальному исходу. По определению ВОЗ, анафилаксия является тяжелой, а в ряде случаев и жизнеугрожающей системной реакцией гиперчувствительности. По сути, это определение недостаточно точное. Ведь «опасные для жизни» реакции могут быть по-разному истолкованы как самими пациентами, так и врачами. В частности, это было убедительно продемонстрировано в недавнем исследовании, проведенном в Германии. Оно доказало существенную гиподиагностику 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 рубрикацией в повседневной клинической практике врача любой специальности.

Есть 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 делать сам себе жизнеспасительную инъекцию адреналина, что существенно облегчает использование в нужных ситуациях аутоинъектора эпинефрина.

Каждый пациент, перенесший тяжелую аллергическую реакцию и АФ, в обязательном порядке должен быть направлен к аллергологу-иммунологу. В обязанности аллерголога-иммунолога входят: скрупулезно детализировать анамнез болезни 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.

- Какие разновидности анафилаксии известны?

-Согласно современной международной номенклатуре терминов, выделяют аллергическую, обусловлена участием иммуноглобулина E (IgE), и неаллергическую анафилаксию.. При не-IgE-опосредованной анафилаксии (АФ) иммунные реакции могут быть инициированы IgG или другими иммунными механизмами. Ими могут быть физические факторы: например, воздействие холода, тепла, физической нагрузки; прием алкоголя или некоторых лекарств.

Идиопатическая АФ — это диагноз исключения, который должен быть выставлен только после комплексного углубленного обследования больного. 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 своих патофизиологических механизмов, а также идентификации больных с недиагностированным мастоцитозом или заболеванием клональных тучных клеток. Пожалуй, 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: «нет различий в клинической картине и терапии, независимо от патофизиологических механизмов развития, между IgE- и не-IgE-опосредованной формами АФ».

- Какова распространенность анафилаксии?

- В основном истинные показатели АФ занижены, поскольку многие случаи таких расстройств не регистрируются должным образом. Причин тут несколько. Главные из них - неточная кодировка по МКБ-10; включение в статистические данные только признанные случаи АФ с установленным в стационаре диагнозом; базы данных региональных больниц не попали в общегосударственный Реестр. По данным литературы распространенность АФ оценивается 10–20/10 000 случаев в год. Количество зарегистрированных случаев АФ в Алькорконе (Испания) составило 103 эпизода на 100 000 человек в год; из них чаще всего анафилаксия встречалась в возрастной группе 0–4 года.

Для сравнения: на прием к аллергологу-иммунологу одной из детских поликлиник г. Москвы обращений с диагностированными случаями АФ у детей, в том числе других возрастов, было крайне мало. Общий вывод большинства зарубежных исследований таков. В течение последних десятилетий распространенность АФ резко выросла во всех возрастных группах населения. Так, в Австралии частота АФ, вызванной пищей, повысилась за последние годы на 350%, а по другим причинам — на 230%. АФ на лекарства развивается у 1 из каждых 2700 госпитализированных пациентов.

- Существует ли статистика по смертности в результате анафилаксии?

- В Великобритании, например, от тяжелой АФ ежегодно погибает 1–3 человека на миллион населения, причем основная причина — орехи. В Австралии, Турции, Корее, Китае главным триггером летального исхода АФ являются лекарства. До 20% летальных исходов вследствие АФ спровоцированы медикаментозными препаратами .

Перечислю теперь основные факторы риска летальности от АФ, вызванной пищей. Это возраст 10–35 лет, обострение бронхиальной астмы, аллергия на арахис, запоздалое введение адреналина. Факторы риска летальности при АФ, индуцированной приемом лекарств таковы: возраст 55–85 лет, наличие респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний; использования антибиотиков или анестезирующих веществ. От АФ, вызванной укусом перепончатокрылых насекомых, чаще всего погибают мужчины в возрасте 35–84 лет. Например, за год в США регистрируется 4–2 летальных исхода на 1 млн. населения.

Основные причины летальных исходов при АФ – это сосудистая недостаточность, асфиксия, тромбозы сосудов, инсульты; кровоизлияния в надпочечники, гипотензивная АФ, обструкция дыхательных путей, плохо контролируемая бронхиальная астма.

- Много ли сегодня известно о патогенезе этого заболевания?

- АФ, как и аллергия, развивается в результате иммунных реакций, опосредованных IgE, который через высокоаффинные FcεRI-рецепторы участвует в высвобождении из активированных тучных клеток и базофилов многих воспалительных медиаторов. Тучные клетки играют ключевую роль не только в развитии АФ. Они широко представлены в дыхательных путях, включая альвеолы легких человека, в ЖКТ, коже. Есть мнение, что рецидивы эпизодов АФ имеют место у лиц с более высоким содержанием тучных

клеток; или же причина — в разных путях их активации, что может объяснить предрасположенность некоторых людей к повторению АФ. Повышение уровня тучных клеток и IgE в бронхах — характерные признаки аллергической астмы. Высокий уровень IgE может привести к повышению экспрессии FcεRI-рецепторов на тучных клетках. Наличие таких рецепторов на тучных клетках в альвеолярной паренхиме способствует повышению риска АФ у больных, сенсibilизированных к системным аллергенам при бронхиальной астме.

Активация гистамина через H1-H4 рецепторы ведет к коронарной вазоконстрикции и сердечной недостаточности, системной вазодилатации и тахикардии, торможению высвобождения норадреналина, хемотаксису и высвобождению медиаторов воспаления. Гепарин и, возможно, триптаза способствуют активации брадикинина, процессов фибринолиза и комплементарной системы. Тромбоцит-активирующий 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 нейроэпинефрина из локальных симпатических нервных окончаний, что может привести к аритмии сердца. Негативный эффект указанных изменений усиливается действием триптазы, которая высвобождается из дегранулированных тучных клеток.

-Где же сосредоточены основные иммунопатологические механизмы АФ?

- В основном - на зависящих и независящих от IgE-высвобождения медиаторах из тучных клеток и базофилов. Однако в последнее время

накапливаются данные, поддерживающие значение альтернативных путей развития АФ. Действительно, есть немало случаев, когда у человека, перенесшего АФ, не находят антиген-специфические IgE или отсутствуют признаки активации тучных клеток. Иными словами, классический путь, при котором включаются IgE, тучные клетки и гистамин, не может объяснить каждую причину АФ. Это показано в экспериментах на мышах с дефицитом тучных клеток, IgE или их рецепторов FcεRI. Так, сывороточный уровень тромбоцит-активирующего фактора хорошо коррелирует с тяжестью АФ у человека. Идиопатическую АФ диагностируют в тех случаях, когда на основании анамнеза болезни, результатов кожных проб и *in vitro* тестов не удается обнаружить причину АФ.

-Перечислите, пожалуйста, основные факторы риска анафилаксии

- Оценка таких факторов риска 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 развиваются в отсутствие каких-либо очевидных факторов риска. Однако есть целый ряд клинических ситуаций, при которых риск развития АФ повышается. Лица с атопией имеют повышенный риск развития серьезных аллергических реакций на лекарства. Возраст, генетический полиморфизм человеческого лейкоцитарного антигена, а также сопутствующие вирусные инфекции, в частности, вирусы иммунодефицита человека Эпштейна–Барр, герпеса также связаны с повышенным риском развития иммунологических реакций на лекарства.

Восприимчивость к лекарственной аллергии зависит также от генетического полиморфизма в метаболизме лекарств. Кроме того, актуальным является метод введения лекарства. Внутривенный путь связан с более тяжелой реакцией и развитием АФ. Опыт показывает, что пациенты с предыдущими необъяснимыми реакциями 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.

-Каковы наиболее распространенные пусковые факторы анафилаксии?

- Пищевые продукты, медикаменты и укусы насекомых — три наиболее распространенных триггера АФ. У детей чаще всего причиной АФ являются пищевые продукты, в то время как у взрослых — яд насекомых и лекарства.

Все продукты потенциально могут вызвать АФ, в том числе ранее не замеченные в таких реакциях, как например, свежее красное мясо, содержащее углеводные детерминанты, — особенно часто отмечается у лиц после укуса клещей в анамнезе. Кроме того, пищевые триггеры могут быть скрыты в заменителях; перекрестно-реагирующих продуктах питания; в пищевых добавках. Это, например, специи, красители — кармин/кошениль, однозамещенный глутамат, сульфиты, папаин. Реакции могут вызвать также загрязняющие пищевые продукты паразиты, в частности, нематода *Anisakis simplex* и пылевые клещи.

Описаны случаи так называемой пищевой клещевой анафилаксии — аллергическая реакция на отравление продуктами питания, загрязненными клещами. Живущий в старой муке, различных сухих лекарственных растениях и на складах клещ *Thyreophagus entomophagus* может вызывать профессиональные респираторные заболеваний у фермеров, а также пищевую клещевую анафилаксию. У сенсibilизированного к клещам домашней пыли больного, съевшего продукты из зараженной *T. entomophagus* муки, появляются крапивница, зуд, кашель, свистящее дыхание, АФ. Возбудителем может быть и клещи *Blomia freemani*,

Dermatophagoides pteronyssinus, *Dermatophagoides farinae* и *Blomia tropicalis*.
Такие случаи чаще диагностируют в тропическом и субтропическом климате.

Именно пищевые продукты, орехи, особенно кешью, арахис, молоко, яйца, в 92 % случаев были основной причиной АФ, зарегистрированных в Стокгольме в течение года у детей. Она чаще наблюдалась в период цветения, а также у детей, страдающих бронхиальной астмой. В крупном ретроспективном исследовании среди 220 пациентов в возрасте 50–65 лет частота АФ на пищу также была самой высокой и составила 42%.

-Анафилаксия «медицинского генеза» - на лекарства и латекс – весьма распространенные разновидности данного расстройства?

- Примерно 10% побочных реакций на лекарства представляют собой непрогнозируемые 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 причиной возникновения реакций лекарственной гиперчувствительности становятся антибиотики, прежде всего, бета-лактамы; вакцины и гормоны, например, прогестерон, инсулин, АКТГ; 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: сетуксимаб, инфликсимаб, омализумаб. В частности, АФ на омализумаб развивается в 0,1% случаев, в 61% через 2 ч после 3-й инъекции и в 14% — через 30 мин после 4–5 инъекции. Известны случаи, когда АФ возникала у больных с тяжелой бронхиальной астмой через 1 год после начала терапии омализумабом.

При анестезии развитие АФ зависит от очень широкого спектра факторов, в том числе латекса; использования многих препаратов, а также неанестезиологических средств, например, дезинфицирующих, антисептиков. По литературным данным АФ, развившуюся во время общего наркоза, чаще всего связывают с нейромышечными блокаторами, латексом и антибиотиками. Вакцины для предупреждения инфекционных заболеваний редко вызывают АФ. Скорее, это могут быть такие белки, как желатин, декстран или овальбумин яйца. Недавно были описаны случаи АФ через 1 год после применения АКДС у детей с аллергией к коровьему молоку, что ученые связали с содержащимся в данной вакцине казеином. Известно, что уровень специфических IgE-антител к белкам коровьего молока не обязательно коррелирует со степенью тяжести аллергических реакций.

Возможно также развитие анафилаксии на аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). Прежде всего, АСИТ проводят только специально обученные алерголог-иммунолог и медсестра, что в высшей степени снижает риск развития АФ в результате других аллергических реакций на иммунотерапию. При правильном проведении АСИТ частота развития тяжелых и фатальных реакций очень низка. Риск повышается у пациентов с плохо контролируемой бронхиальной астмой или принимающих бета-адреноблокаторы. В случае появления АФ в процессе проведения АСИТ, алерголог-иммунолог должен идентифицировать факторы, связанные непосредственно с проведением самой иммунотерапии, с одной стороны, и состоянием здоровья пациента — с другой.

Выделяют три фактора риска по развитию АФ и аллергических реакций на латекс. Это медицинские работники; дети со Spina bifida и урогенитальными пороками развития; профессиональная экспозиция латекса. В таких группах риска больным, наряду с учетом данных анамнеза, для диагностики аллергии к латексу 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 дентальных процедурах и хирургических вмешательствах используют безлатексные предметы.

- А что бы вы могли сказать о редких факторах риска анафилаксии?

- К ним относится, например, анафилаксия на семенную жидкость. АФ после вступления в половой контакт рассматривают как результат IgE-опосредованной сенсibilизации к протеинам семенной плазмы разного молекулярного веса. В анамнезе у большинства таких пациентов отмечалась выраженная сенсibilизация на собаку. Болезнь диагностируют по данным прик-тестов со свежей семенной плазмой человека или ее фракций. Вместе с тем у таких пациентов следует исключить другие причины аллергии, такие как латекс, пищевая аллергия, пассивный перенос аллергена через семенную плазму.

Сильные физические нагрузки могут спровоцировать или усугубить синдромные проявления аллергии и даже АФ. Обычно после экстремальной нагрузки, которой может быть игра в футбол, теннис, аэробика, танцы, а также перегрева у некоторых больных может появиться уртикарная сыпь, зуд кожи и прогрессирование симптомов до развития ангиоотека, свистящего дыхания, коллапса. Иногда эти эпизоды бывают связаны с приемом пищи, точнее, определенного продукта, к которому пациент сенсibilизирован; лекарственных средств, например, аспирин, других нестероидных противовоспалительных препаратов. В ряде ситуаций такие эпизоды совпадают с периодом высокой концентрации пыльцы в воздухе. Чаще всего прием аллергенного продукта за 2–4 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 ежедневный прием антигистаминных средств. Прогноз хороший, но описаны летальные исходы. Тяжелые приступы со временем проходят, видимо, из-за избегания больным физической нагрузки или изменения условий жизни. Более редкие причины АФ — физические факторы, а именно холод, тепло, вода. У больных, страдающих холодовой крапивницей, АФ может развиваться при общем переохлаждении, например, купание в холодной воде. Профессиональные аллергены, реже вдыхание таких аллергенов, как перхоть животных или пыльцы трав, также могут вызвать АФ.

- Вы говорили, что укусы насекомых –опаснейшие факторы риска развития АФ?

- У некоторых людей аллергия на яд перепончатокрылых может спровоцировать АФ с летальным исходом. Возникновение вскоре после укуса перепончатокрылых насекомых абдоминальных симптомов – это боль в животе и рвота- является предиктором развития АФ. В случае подтверждения диагноза инсектной аллергии больному, перенесшему АФ на ужаление перепончатокрылых, показана АСИТ. По данным зарубежных исследований, она эффективна в 98% случаев. Однако некоторые пациенты имеют убедительный анамнез, указывающий на АФ, возникшую в ответ на укус 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. Подобная ситуация требует исключения у больного мастоцитоза: в последнее время ученые обратили внимание на резкое увеличение распространенности АФ у таких пациентов.

-А бывают ли случаи внешне беспричинного развития анафилаксия?

- Иногда АФ может развиваться без видимой причины. Таких пациентов следует тщательно обследовать. Я подразумеваю 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, такими как гипотензия и обмороки при отсутствии крапивницы, при которых также следует заподозрить наличие клональных расстройств тучных клеток. У больных с недиагностированным мастоцитозом полезным дополнением могут быть указания в анамнезе на необычные ощущения, возникающие после воздействия тепла или приема алкоголя, а также необъяснимые переломы. Идиопатическая рецидивирующая АФ может сопровождать вялотекущий мастоцитоз, при котором кожные проявления могут не быть. Так, у 22–49% взрослых больных, страдающих системным мастоцитозом, возникают эпизоды тяжелой АФ.

Иногда у больного АФ врач подозревает вазовагальную реакцию. Вазовагальный коллапс — это глубокий 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, ангиоотек, тахикардия, затруднение дыхания и другие признаки, характерные для АФ, отсутствуют.