

Анафилаксия: основные триггеры, клиника

А. Ю. Конищева, Д. Ш. Мачарадзе, И. И. Балаболкин

Анафилаксия (Аф) — не болезнь, а неотложное состояние — опасная для жизни человека, чаще всего острая аллергическая реакция [1]. По определению экспертов Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) Аф — тяжелая системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и кровообращения и обычно, но не всегда ассоциирована с изменениями на коже и слизистых [1, 2]. Это быстро развивающаяся мультисистемная серьезная иммунологическая реакция, которая, если ее не лечить, может привести к летальному исходу из-за прогрессирующей дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности [1, 3].

Чаще всего Аф опосредуется участием IgE, когда внезапно тучные клетки выделяют большое количество гистамина, а затем лейкотриены (Lt C₄, Lt D₄ и Lt E₄). Как IgE-, так и не-IgE-активация тучных клеток и базофилов запускает каскад, который приводит к высвобождению и продукции также других воспалительных и вазоактивных веществ: триптазы, гепарина, простагландинов (PGD₂, PGF₂), цитокинов (например, TNF-α) и фактора активации тромбоцитов (PAF). При Аф эти вещества чаще всего поражают кожную, дыхательную, сердечно-сосудистую и желудочно-кишечную системы. Обычно это происходит, когда аллергены запускают IgE-опосредованный каскад, вызывающий активацию тучных клеток, что приводит к анафилактической реакции. Кроме того, тяжелые гипотензивные реакции, которые встречаются реже, могут происходить через не-IgE-опосредованные механизмы

За последние десятилетия распространенность Аф возросла, возможно, из-за аллергической сенсibilизации к продуктам питания, особенно в педиатрической популяции, а также из-за применения различных биологических препаратов. Ежегодно в США регистрируют Аф у 30 взрослых из 100 000 человек и у каждого десятого ребенка. Примерно в 82% случаев Аф встречается у детей школьного возраста [4]. В РФ данные о распространенности Аф отсутствуют.

Наиболее распространенные триггеры Аф — пищевые продукты, лекарства и яд насекомых; примерно в 20% случаев причину идентифицировать не удается [1].

У детей основной триггер IgE-опосредованной пищевой Аф — молоко, яйца, пшеница, соя, лесные орехи, арахис и рыба. Описаны случаи Аф из-за испарений при приготовлении рыбы или контакта с остатками арахиса на столе. Появились также сообщения о пищевой Аф у младенцев, вызванной непосредственно употреблением аллергена или его попаданием через грудное молоко (типичные триггеры — коровье молоко, яйцо и арахис). У взрослых наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются пшеница, моллюски, соя, лесной орех и рыба. Аллергия на латекс может быть связана с перекрестной реактивностью на фрукты (киви, бананы и т. п.) [1, 2].

Другие причины IgE-опосредованной Аф — яд перепончатокрылых. Опасность представляют не локальный отек и/или крапивница, возникшие в ответ на укус пчел (ос, шершней), а артериальная гипотензия, которая развивается после укуса насекомых. При появлении уплотнения кожи размером > 10 см и продолжительностью > 24 часов в случае повторного укуса вероятность возникновения Аф составляет 5%. Для сравнения: при наличии у пациента в анамнезе Аф на укус перепончатокрылых и положительных результатов кожных проб на экстракты их яда (в РФ данные аллергены не доступны), как минимум у 60% таких взрослых и 20–32% детей при повторном укусе может развиться Аф. Летальная Аф на яд насекомых в 90% случаев встречается у взрослых (главным образом в возрасте 50–60 лет).

Такие аллергены внешней среды, как пыльца, плесень и клещи домашней пыли, редко становятся причиной Аф.

Лекарственные средства (биологически активные вещества, например, кровь, продукты крови, антибиотики и др.) могут вызывать аллергические реакции по любому механизму гиперчувствительности.

Пенициллин вызывает IgE-опосредованную Аф. У больных с аллергией на пенициллин может отмечаться перекрестная реактивность с другими полусинтетическими антибиотиками, включая монобактамы, карбапенемы и цефалоспорины.

Описаны случаи развития как Аф, так и аллергического контактного дерматита и химического ожога при использовании хлоргексидина.

Практически все лекарства и вещества, используемые в анестезии и хирургии (включая снотворные, опиоиды, местные анестетики, коллоиды и красители), могут вызывать операционную Аф, но наиболее частой ее причиной являются нейромышечные блокаторы, антибиотики, дезинфицирующие средства и латекс. Считается, что ~60% интраоперационных анафилактических реакций обусловлены участием IgE, тогда как не-IgE-индуцированные

реакции связывают с прямым высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов, неспецифической активацией комплемента и т. п. [6].

Многие опиоиды (например, морфин и тримеперидин) вызывают прямое высвобождение гистамина, что проявляется в виде крапивницы и выраженного зуда кожи у больных.

Из коллоидов (альбумин, декстран, гетероцикл и желатин) желатины и декстраны с наибольшей вероятностью, чем альбумин, являются причиной реакций, что можно доказать с помощью обнаружения IgE-антител в крови и положительным результатом внутрикожных проб с желатином. Что касается препаратов крови, при переливании замороженной плазмы в 0,5% случаев возникает крапивница.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по классификации EAACI могут индуцировать реакции гиперчувствительности, связанные с ингибированием ЦОГ-1, или же селективные реакции, вызванные иммунологическими механизмами. В первую группу входят три фенотипа заболеваний, которые развиваются в связи с приемом НПВП: обострение респираторных заболеваний; обострение кожных заболеваний; крапивница/ангионевротический отек. Другие реакции: крапивница/ангионевротический отек/анафилаксия; замедленные реакции; смешанные реакции (кожные + респираторные симптомы) или пищевая аллергия. По данным литературы НПВП не рассматриваются как общий триггер фатальной АФ и, более того, со временем у некоторых больных может развиться толерантность к ним.

Описаны реакции (включая АФ) на ингибиторы протонной помпы, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, биоинженерные лекарства (омализумаб, меполиумаб).

Вакциноиндуцированная АФ встречается нечасто (например, около 140–340 случаев регистрируют ежегодно в США), летальные исходы являются чрезвычайно редкими. Одна из причин таких реакций — наличие желатина в вакцине (его содержит коревая, паротитная вакцина, некоторые вакцины от гриппа, бешенства, ветряной оспы и т. п.), на который могут отреагировать больные с аллергией на него, а также на мясо говядины или свинины. Хотя вакцины против кори, паротита и бешенства содержат незначительное количество яичного белка, детей с аллергией на него можно вакцинировать без предварительного проведения им кожных проб с таким аллергеном.

Вакцины от коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС, ацеллюлярная, противостолбнячная сыворотка) могут содержать следовые (нанogramмы) количества казеина, однако пациенты с аллергией к белкам коровьего молока переносят их обычно без выраженных реакций.

Вакцина от гепатита В содержит дрожжи, однако аллергические реакции на них появляются редко. Вакцины, поставляемые во флаконах или шприцах, содержащих натуральный каучук (например, от гепатита В, Адасель, Менактра), могут представлять теоретический риск развития АФ после их введения больным с аллергией на латекс.

Как известно, аллерген-специфическая иммунотерапия проводится в основном подкожно или сублингвально (СЛИТ). Очищение экстрактов аллергенов от второстепенных и загрязняющих компонентов, стандартизация экстрактов природных аллергенов, использование алергокомпонентов резко снижают риск развития АФ в ответ на проводимую аллерген-иммунотерапию. При подкожном пути введения аллергенов возможны два вида реакций: местные (покраснение, зуд и припухлости в месте инъекции) и системные (от легкого насморка или кашля до АФ). Практически единичные случаи развития АФ связывают с альтернативным методом — СЛИТ. Во всем мире показатель АФ на проводимую СЛИТ оценивается как 1 случай на 100 000 000 назначений [7].

Не-IgE-опосредованную АФ связывают с неспецифической активацией тучных клеток (опиоиды, радиоконтрастные средства, физическая нагрузка), активацией комплемента (декстраны, средства для рентгена), воздействием на метаболизм арахидоновой кислоты (НПВП).

В литературе сообщается о пищевых добавках, которые могут быть причиной АФ: эритритол, гуар, псиллиум, каррагинан, люпин, пектин, желатин, микопротеин и специи. Описаны также редкие случаи анафилактоидных реакций на сульфиты, которых используют в качестве добавки (Е от 220 до 227) в пищевые (вино, пиво и сидр, сушеные продукты, сухофрукты, свежий виноград, конфеты, овощи, креветки, фруктовые и овощные соки) и косметические продукты (лосьоны, краска для волос, антивозрастные кремы, увлажняющие и очищающие средства для лица, крем вокруг глаз, моющие средства, лаки для волос, духи, румяна и т. п.). Сульфиты входят также в состав более чем 1000 лекарственных препаратов (аминогликозиды, местные анестетики с адреналином, кортикостероиды, противогрибковые кремы, метоклопрамид, витамин В в инъекционной форме, доксициклин и т. п.). Считается, что реакции на сульфиты чаще проявляются у больных тяжелой, стероид-зависимой бронхиальной астмой (~5–13% случаев), особенно у страдающих непереносимостью ацетилсалициловой кислоты/НПВП, и атопическим дерматитом.

Еще один вид АФ — так называемая идиопатическая АФ. Этот диагноз ставится, когда причина АФ не идентифицирована. Встречается примерно в 13–37% случаев [8]. Патопфизиология такой АФ не до конца выяснена, хотя причиной ее развития могут быть неопознанные IgE-опосредованные аллергены. Например, описан

случай идиопатической Аф у пациента после употребления салата с курицей, вызванной паразитом *Anisakis simplex*. Еще одной причиной «идиопатической» Аф могут быть скрытые аллергены (анис, подсолнечник, сельдерей, лен, хмель, горчица, грибы, креветки, грецкий орех, кешью и др.).

В 1990-е гг. впервые была описана так называемая замедленная Аф на красное мясо, которую врачи нередко также принимают за идиопатическую Аф. В отличие от большинства других случаев пищевой Аф, у таких больных тяжелая реакция появляется через 3–6 часов после употребления в пищу красного мяса и обусловлена сенсibilизацией к аллергену — углеводному эпитопу a-gal (антигенной детерминанте клеточной поверхности) [9].

При повторных эпизодах необъяснимой Аф в качестве дифференциальной диагностики врачу следует иметь в виду системный мастоцитоз или синдром активации моноклональных тучных клеток. Для подтверждения диагноза требуется проведение биопсии ткани (чаще всего костного мозга) и наличие критериев Всемирной организации здравоохранения (включая повышение уровня триптазы в сыворотке крови, мутацию KIT или CD25+ на тучных клетках) [9]. Во всех случаях, когда у пациента (чаще мужского пола) после укуса перепончатокрылых развивается тяжелая гипотензия (головокружение, потеря сознания) при отсутствии кожных высыпаний, врач должен заподозрить системный мастоцитоз или синдром активации тучных клеток.

Крайне редкая форма идиопатической Аф — катамениальная (или циклическая) Аф — это повторяющиеся эпизоды аллергических реакций, возникающие у женщин во время менструации, которые сопровождаются в основном кожными и гастроинтестинальными симптомами [10].

Бифазная анафилактическая реакция или повторные эпизоды Аф развиваются в течение первых 6–72 часов у некоторых больных и могут протекать в более легкой или тяжелой форме [11].

Кофакторы, которые повышают риск развития Аф или степень ее тяжести в целом: физическая нагрузка, острые инфекции, стресс, менструальный статус, употребление лекарств и/или алкоголя, мастоцитоз или синдром активации клональных тучных клеток. У детей симптомы Аф могут усиливать инфекции верхних дыхательных путей, лихорадка, физическая нагрузка, эмоциональный стресс, сопутствующие заболевания (бронхиальная астма или рецидивирующие бронхообструкции, атопический дерматит, поллиноз, мастоцитоз). Нередко бронхиальная астма и Аф могут встречаться у больных одновременно, имитировать или ухудшать течение каждой из них. Этиловый спирт или рекреационные лекарства (например, психотропные препараты, не назначенные врачом) способны замаскировать клинические симптомы Аф. Также этанол может способствовать усилению абсорбции пищевых аллергенов из-за повышения кишечной проницаемости.

Прием антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы) связывают с повышенным риском развития и тяжестью течения самой Аф, однако убедительных доказательств этого нет [12].

Основные причины, которые могут привести к фатальной Аф: молодые пациенты с неконтролируемой бронхиальной астмой, аллергия на арахис/орехи, в некоторых странах — на коровье молоко и морепродукты/рыбу [13]. Фатальная пищевая Аф чаще всего возникает у больных старше 20–30 лет. При летальной Аф, вызванной лекарствами (бета-лактамы антибиотики, общий наркоз, радиоcontrastные препараты), факторами риска являются сердечно-сосудистые заболевания у пациентов и пожилой возраст. При укусе жалящих насекомых — средний возраст, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, риск Аф, в том числе идиопатической, повышается у больных с реакцией на укус перепончатокрылых насекомых, а также имеющих мастоцитоз или синдром активации тучных клеток (первичный/генетический или вторичный).

Задержка в введении адреналина (особенно при пищевой Аф на орехи, морепродукты, у детей — на молоко) и вертикальное положение пациента при развитии Аф — крайне важные причины, которые могут привести к летальному исходу у больных, особенно при пищевой Аф и укусе насекомых.

Клиника Аф

Несмотря на различия в этиопатогенетических механизмах развития клинические проявления всех фенотипов Аф (идиопатической, IgE-, не-IgE-ассоциированной) похожи [1–3].

В недавней публикации E. Eller et al. оценили Аф с учетом 23 показателей [14]. Ее симптомы и признаки чаще всего развиваются у больных в течение 2 часов после воздействия аллергена, обычно в первые 30 минут при пищевой аллергии и еще быстрее — при парентеральном введении лекарств или укусах насекомых (от 15 до 5 мин). Среди симптомов Аф наиболее часто встречаются кожные (84%), затем сердечно-сосудистые (72%) и респираторные (68%) [1–6]. Анафилаксия может развиваться при отсутствии кожных проявлений. В то же время респираторные или сердечно-сосудистые симптомы являются потенциально опасными для жизни пациента [13].

В клинической практике врачи чаще всего оценивают симптомы Аф по степени тяжести реакции (легкая/средняя/тяжелая). Кроме того, тяжесть аллергической реакции зависит от возраста пациента и начальных симптомов. Так, для взрослых более характерны кожные и сердечно-сосудистые симптомы, а для детей —

респираторные и желудочно-кишечные. В то же время у младенцев симптомы Аф могут быть едва различимыми и часто проявляются рвотой, бледностью и зудом кожи, слюнотечением [15]. Гипотония как один из диагностических критериев вообще редко распознается у детей, поскольку им не всегда проводят измерение артериального давления.

В целом, по заключению экспертов ЕААСИ, диагноз Аф высоковероятен при наличии таких основных его критериев, как быстрота развития реакции (от нескольких минут до 2 ч) и вовлечение одного или нескольких органов и систем: кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем [1, 2, 6].

Кожные симптомы включают зуд, покраснение кожи, крапивницу, ангионевротический отек; гастроинтестинальные — тошноту, боль в животе, рвоту и диарею; сердечно-сосудистые — изменение частоты сердечных сокращений (от тахикардии до остановки сердца) и степень снижения артериального давления; неврологические — беспокойство, недомогание, слабость или головокружение до полной потери сознания; респираторные — как при обструкции дыхательных путей (стридор, кашель, свистящее дыхание, астма, цианоз, остановка дыхания) [1–6].

Все же у большинства пациентов с Аф симптоматика включает вовлечение двух или более органов и систем, что увеличивает вероятность ее правильной диагностики. С другой стороны, необходимо проведение дифференциальной диагностики Аф с другими заболеваниями, чей спектр чрезвычайно широк: начиная от редких (например, моноклональной IgG-гаммопатии — синдрома системной капиллярной утечки) до синдрома Мюнхгаузена.

Литература

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., duToit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halken S., Hickstein L., Høst A., Knol E., Lack G., Marchisotto M. J., Niggemann B., Nwaru B. I., Papadopoulos N. G., Poulsen L. K., Santos A. F., Skypala I., Schoepfer A., van Ree R., Venter C., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Panesar S., de Silva D., Soares-Weiser K., Sheikh A., Ballmer-Weber B. K., Nilsson C., de Jong N. W., Akdis C. A. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014; 69: 1008–1025.
2. Simons F. E. R., Arduzzo L. R. F., Dimov V. et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 162. № 3. P. 193–204.
3. Simons F. E. R., Ebisawa M., Sanchez-Borges M. et al. 2015 Update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines // *World Allergy Organ. J.* 2015. Vol. 8. № 1. P. 32–38.
4. Khodoun M. V., Strait R., Armstrong L. et al. Identification of markers that distinguish IgE-from IgG-mediated anaphylaxis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. № 108. P. 1241–1248.
5. Muraro A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology // *Allergy*. 2007. Vol. 62. № 8. P. 857–871.
6. Volcheck G., Hepner D. Identification and Management of Perioperative Anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunology Pract.* 2019; 7: 2134–2142.
7. Jutel M., Agache I., Bonini S., Burks A. W., Calderon M., Canonica W. et al. International consensus on allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 556–568.
8. Carter M., Ruiz-Esteves K., Workman L., Lieberman P., Platts-Mills T., Metcalfe D. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis // *Allergy*. 2017; 73: 1131–1134.
9. Broesby-Olsen S., Oropeza A. R., Bindslev-Jensen C. et al. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: Value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. 262–264.
10. Bauer C., Kampitak T., Messieh M. et al. Heterogeneity in presentation and treatment of catamenial anaphylaxis // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013; 111: 107–111.
11. Rohacek M., Edenhofer H., Bircher A., Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality // *Allergy*. 2014; 69: 791–797.
12. Tejedor-Alonso M., Farias-Aquino E., Pérez-Fernández E. et al. Relationship Between Anaphylaxis and Use of Beta-Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (3): 879–897. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.042.
13. Turner P., Jerschow E., Umasunthar T., Lin R., Campbell D., Boyle R. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors // *J Allergy Clin Immunology Pract.* 2017; 5: 1169–1178.
14. Eller E., Muraro A., Dahl R., Mortz C. G., Bindslev-Jensen C. Assessing severity of anaphylaxis: a data-driven comparison of 23 instruments // *Clin Trans Allergy*. 2018; 8: 29.
15. Pouessel G., Jean-Bart C., Deschildre A. et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: a retrospective analysis // *Clin Exp Allergy*. 2019, Oct 25. DOI: 10.1111/cea.13519.

И. И. Балаболкин*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Д. Ш. Мачарадзе**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Конищева***, кандидат медицинских наук

*** ФГАУ НМИЦЗД Минздрава России, Москва**

**** ФГАОУ ВО РUDН, Москва**

***** ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва**

¹ Контактная информация: dalim_a@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.87.40.002

Анафилаксия: основные триггеры, клиника/ И. И. Балаболкин, Д. Ш. Мачарадзе, А. Ю. Конищева

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2020; Номера страниц в выпуске: 12-15

Теги: гиперчувствительность, системная реакция, крапивница, ангионевротический отек

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.