

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ШОК: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Проф. Э. Н. СОЛОШЕНКО

DRUG ANAPHYLACTIC AND PSEUDOALLERGIC SHOCK: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, APPROACHES TO TREATMENT

E. N. SOLOSHENKO

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков, Украина

Представлены особенности патогенеза анафилактического и псевдоаллергического шока, обусловленного лекарственными средствами, сходства и различия в клиническом их течении, субъективные и объективные признаки дифференциальной диагностики, подходы к терапии.

Ключевые слова: лекарственный анафилактический и псевдоаллергический шок, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, терапия.

The peculiarities of the pathogenesis of anaphylactic and pseudoallergic shock caused by medications, similarity and differences of the clinical course, subjective and objective signs of differential diagnosis, approaches to therapy are presented.

Key words: drug anaphylactic and pseudoallergic shock, pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, treatment.

Лекарственный анафилактический шок (ЛАШ) — системная, генерализованная аллергическая реакция немедленного типа, возникающая на повторное введение аллергена в результате быстрого массивного иммуноглобулин-Е-опосредованного выделения медиаторов из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов периферической крови (истинно аллергический или иммуноглобулин-Е-зависимый шок). Наряду с этим по патогенетическому признаку выделяют еще и анафилактоидный или псевдоаллергический шок (ПАШ) (иммуноглобулин-Е-независимый).

Причиной развития ЛАШ могут быть практически все лекарственные средства, включая кортикостероидные и антигистаминные препараты. При этом одни из них, будучи белками, гликопротеидами, сложными молекулами чужеродного происхождения (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины) или гормонами белковой и полипептидной природы (инсулин), легко индуцируют иммунный ответ и анафилактическую реакцию. Другие — простые химические молекулы небольшой молекулярной массы, так называемые гаптены, не способны самостоятельно запускать иммунный ответ, но в иммунологической стадии развития ЛАШ, соединяясь с белками, липидами, полисахаридами, модифицируются в форму высокоиммуногенного комплекса — полноценного гаптена. Развитие иммунологической реакции на этот комплекс происходит только при повторном поступлении в организм лекарственного средства. Индуцировать

ЛАШ могут не только лекарственные препараты, но и примеси (низкомолекулярные вещества, антигенные дивалентные и поливалентные конъюгаты), которые нередко в них присутствуют и резко увеличивают их иммуногенность.

ПАШ чаще развивается при использовании кровезаменителей, ненаркотических анальгетиков, наркотических и местноанестезирующих средств, миорелаксантов, рентгеноконтрастных веществ, плазмозамещающих растворов, плазмы, хотя известно значительное число сообщений о развитии ПАШ и на пенициллин [1].

Точных данных о распространенности как ЛАШ, так и ПАШ нет ни за рубежом, ни в Украине, ни в странах СНГ, что связано с противоречивостью данных официальной статистики по анафилактическому шоку и практически полным ее отсутствием по ПАШ. Так, по некоторым данным [2], ЛАШ в структуре госпитальной заболеваемости возникает у 1,4–18,3% госпитализированных с острыми проявлениями лекарственной болезни. Что касается летальности, то по результатам одних исследователей она составляет от всех случаев ЛАШ 9,2% [3], в то время как по результатам других — она колеблется от 9 до 30% [4]. Противоречивость сведений о распространенности ЛАШ связана с несовершенством не только официальной статистики, но и «Международной классификации болезней-10» (МКБ-10). Так, согласно МКБ-10 ЛАШ шифруется по 19 классу «Травмы, отравления и некоторые

другие последствия действия внешних причин» только ЛАШ, причем в различных подразделах, что затрудняет как сам процесс шифровки, так и анализ заболеваемости анафилактическим шоком: Т-88.6 — анафилактический шок вследствие патологической реакции на адекватно назначенное и правильно введенное лекарственное средство; Т-88.7 — патологическая реакция на лекарственные средства или медикаменты, неуточненная; Т-80.5 — анафилактический шок вследствие введения сыворотки; Т-78.2 — анафилактический шок неуточненный; Т-88.2 — анафилактический шок, обусловленный анестезией. Данные о шифровке ПАШ в МКБ-10 совсем отсутствуют. Что касается сводной ведомости учета впервые зарегистрированных травм и отравлений в данном лечебном учреждении (форма № 071-2/0), утвержденной приказом № 59 МЗ Украины от 16.03.99 г., то ЛАШ отдельно не шифруется, а шифруются лишь неуточненные случаи ЛАШ в строке 17.5 (шифры Т-78.0 — Т-78.2). В Сводной ведомости учета заболеваний и причин смерти в данном лечебном учреждении (форма 071-1/0), утвержденной тем же приказом МЗ Украины № 59, ЛАШ отдельно также не шифруется, а входит в 20 строку «Травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин». Отсутствие шифровки ЛАШ отмечается и в других документах государственной статистической отчетности (Отчет лечебно-профилактического учреждения по форме № 20, утвержденной приказом Госкомстата Украины № 298 от 01.09.99 г.; Отчет о заболеваниях, зарегистрированных у больных, которые проживают в районе обслуживания лечебного учреждения, по форме № 12, утвержденной приказом Госкомстата Украины и МЗ Украины № 256/184 от 31.07.2000 г.), где ЛАШ входит в 20 строку «Травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин».

Вероятность развития ЛАШ и ПАШ связана с внешними и внутренними факторами. Из главных внешних факторов риска следует отметить следующие:

- резкое увеличение числа аллергенов в окружающей среде (ежегодный синтез десятков тысяч новых химических соединений);

- расширение спектра действия и комплексность воздействия на население одновременно нескольких аллергенов и веществ раздражающего действия в бытовых и профессиональных условиях;

- значительный рост количества sensibilizированных лиц за счет изменения путей поступления в организм чужеродных веществ, так называемых ксенобиотиков, которые в настоящее время стали проникать преимущественно через дыхательные пути вместо желудочно-кишечного тракта;

- полипрагмазию, т. е. назначение больным одновременно многих медикаментов, что предусматривается различными терапевтическими комплексами;

- самолечение больных;

- введение несовместимых медикаментов;

- неадекватную терапию;

- дозу препарата, не соответствующую возрасту и массе тела больного;

- широкое использование вакцинации, особенно коклюшными и коклюшно-дифтерийными вакцинами;

- неблагоприятные социальные факторы: плохие условия быта и труда, стрессы и психоэмоциональные нагрузки, синдром физической усталости, гипокинезия, прием алкоголя, создающие благоприятные условия для развития аллергического состояния.

Среди внутренних причин, способствующих развитию ЛАШ, ведущее место занимает конституционально-генетическая предрасположенность. Как фактор конституции определенное значение в развитии ЛАШ имеют соматотип, половая принадлежность, группа крови.

К факторам, способствующим и облегчающим развитие ЛАШ и ПАШ, относятся свойства лекарства, способы их введения, комбинации и дозы, а также состояние иммунного гомеостаза организма больных (возраст, предшествующие и сопутствующие заболевания). Особую роль играют перенесенные нервные и психические заболевания (энцефалит, неврозы, реактивные состояния, вегето-сосудистая дистония), аллергозы (бронхиальная астма, поллиноз, крапивница), а также эндокринная (тиреотоксикоз, сахарный диабет), инфекционная (туберкулез легких, микоз и онихомикоз кистей и стоп), желудочно-кишечная патология, хронический тонзиллит, ринит, отит, парадонтоз, аднексит, цистит, которые приводят к развитию вторичных иммунодефицитных состояний с нарушением естественной элиминации аллергенов.

В основе развития ЛАШ, как и лекарственной болезни, лежат иммунологические механизмы, полностью соответствующие закономерностям любых других аллергических реакций на антиген [5]. Поэтому в течении анафилактического шока различают три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую (или клинических проявлений). Особенности ЛАШ проявляются только в иммунологической стадии и заключаются в том, что в этой стадии лекарственный препарат из гаптена превращается в полноценный антиген, на который В-лимфоциты начинают вырабатывать в большом количестве антитела IgE. Чем больше попадает в организм антигена, тем выше становится концентрация IgE. В морфологическом и функциональном отношении sensibilizированные клетки не отличаются от нормальных, а sensibilizированный человек является практически здоровым до тех пор, пока в его организм повторно не попадет аллерген и не разовьются реакции антиген-антитело, сопровождающиеся массивным выделением медиаторов и патофизиологическими расстройствами. При этом IgE-зависимая дегрануляция инициируется только специфическими аллергенами, кото-

рые уже в организме связываются с молекулами IgE, фиксированными на поверхности базофилов и тучных клеток за счет специального рецептора высокой аффинности к Fc фрагменту IgE. В свою очередь связывание специфического аллергена с IgE формирует сигнал, передающийся через рецепторы и включающий биохимический механизм активации как мембранных фосфолипидов с продукцией инозитол-трифосфата и диацилглицерола, так и фосфокиназы с последующим фосфорилированием различных цитоплазматических белков. Эти процессы изменяют соотношение цАМФ и цГМФ и приводят к увеличению содержания цитозольного Ca^{2+} , что способствует перемещению гранул базофилов к поверхности клеток. Мембраны гранул и мембрана клеток сливаются, а содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство. В процессе дегрануляции базофилов периферической крови и тучных клеток, совпадающем с патохимической стадией аллергической реакции, в большом количестве выделяются медиаторы — гистамин, брадикинин, серотонин, а также различные цитокины. В зависимости от локализации комплексов антиген-антитела (IgE — тучные клетки или базофилы периферической крови) на том или ином шоковом органе возможно развитие разнообразных клинических проявлений анафилактического шока. Важнейшими эффектами, возникающими при развитии ЛАШ, являются гемодинамические нарушения, сопровождающиеся развитием абсолютной или относительной недостаточности объемного кровотока в тканях, что приводит к гипоксии и к смене аэробного окисления глюкозы на анаэробное. Как следствие этих процессов в тканях накапливается значительное количество лактата и других кислых продуктов обмена, что повышает проницаемость капилляров. При этом большая часть циркулирующей плазмы выходит за пределы сосудистого русла и значительно уменьшается объем циркулирующей крови, т. е. развивается гиповолемия. При гиповолемии уменьшается обратный кровоток к сердцу, что, в свою очередь, приводит к снижению ударного объема сердца, резкому падению артериального давления и развитию сосудистого коллапса [6–7]. В патогенезе ЛАШ, помимо гемодинамических сдвигов, важная роль отводится нарушениям микроциркуляции. Они развиваются в ответ на уменьшение капиллярного кровотока, поскольку снижается доставка кислорода и выведение конечных продуктов обмена. Эти процессы вызывают метаболический ацидоз на фоне гипоксии и анаэробного окисления, в результате чего нарушается равновесие сосудистого тонуса артериол и вен, а также повышается свертываемость крови за счет развития феномена агрегации эритроцитов. Образующиеся агрегаты эритроцитов неблагоприятно влияют на микроциркуляцию, так как на своей поверхности содержат адгезивные вещества, которые могут запустить процесс микротромбообразования и еще в большей степени

усугубить гиповолемию [8]. Гиповолемия, изменение реологических свойств крови и нарастающая ишемия тканей в итоге приводят к нарушению функции различных органов и систем, что может стать причиной смерти [7].

В отличие от ЛАШ, при ПАШ отсутствует иммунологическая стадия, а потому патохимическая и патофизиологическая его стадии протекают без участия аллергических IgE-антител с избыточным высвобождением медиаторов, которое происходит неспецифическим путем. В патогенезе этого избыточного неспецифического высвобождения медиаторов при ПАШ принимают участие три группы механизмов: гистаминовый; нарушения активации системы комплемента; нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. При этом в каждом конкретном случае ведущая роль отводится одному из этих механизмов [9].

Несмотря на различие в патогенезе ЛАШ и ПАШ, в патохимической стадии как при одном, так и при другом шоке происходит высвобождение одних и тех же медиаторов, что обуславливает одинаковые клинические симптомы, тем самым чрезвычайно затрудняя их дифференциальную диагностику.

ЛАШ — самое тяжелое проявление лекарственной болезни (ЛБ), которую, согласно современным представлениям, рассматривают не как симптом или синдром, а как самостоятельное мультифакторное заболевание, развивающееся при приеме среднетерапевтических доз лекарственных средств на фоне любого патологического процесса и обусловленное не столько фармакологическими характеристиками самого лекарственного препарата, сколько особенностями иммунной системы больного и его конституционально-генетической предрасположенностью.

Клиника ЛАШ в отличие от ПАШ характеризуется большим многообразием из-за сложного взаимодействия различных факторов: количества вовлеченных в патологический процесс органов и выделенных медиаторов; реактивности воспринимающих рецепторов.

Наиболее часто ЛАШ и ПАШ клинически протекают по классическому варианту, характеризующемуся остро возникающим состоянием дискомфорта с ощущениями тревоги, страха смерти. Субъективно на фоне внезапно наступившей слабости возникают ощущения покалывания и зуда кожи, чувство жара или озноба, тяжесть и стеснение грудной клетки, боль в области сердца, затрудненность дыхания или невозможность сделать вдох. Отмечают головокружение или головную боль, ухудшение зрения, потерю слуха. В дальнейшем появляется тошнота, рвота. Объективно регистрируют тахикардию и снижение артериального давления. В более тяжелых случаях наступает потеря сознания и нарастают все симптомы сердечно-сосудистой недостаточности: нитевидный пульс, холодный пот, цианоз, резкая гиперемия или бледность кожных покровов, частое свистя-

щее дыхание, глухость сердечных тонов. При этом в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы с последующим нарастанием симптомов отека легких. Наблюдаются судороги, пена изо рта, непроизвольные мочеиспускание и дефекация, расширение зрачков, отек языка, гортани. Смерть может наступить в течение 5–30 мин при явлениях асфиксии или через 24–48 ч и позже в связи с тяжелыми необратимыми изменениями в жизненно важных органах, чаще всего от возникновения острой почечной недостаточности, желудочно-кишечных профузных кровотечений или симптомов острых сердечно-сосудистых расстройств.

Кроме этой классической клиники, в зависимости от того, на каком шок-органе развивается реакция, в общей картине ЛАШ выделяют еще 4 ведущих клинических синдрома, каждый из которых может протекать с кожными аллергическими проявлениями (крапивница, отек Квинке и др.):

1. Гемодинамический вариант (проявляются симптомы нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, понижения артериального давления).

2. Асфиктический вариант (проявляется острой дыхательной недостаточностью).

3. Церебральный вариант (преобладают изменения деятельности центральной нервной системы).

4. Абдоминальный вариант (проявляется резкой болью в животе, симптомами раздражения брюшины).

Исход ЛАШ и ПАШ может быть различным. Так, при abortивном течении больной быстро выходит из состояния шока при оказании минимальной медицинской помощи. Острое благоприятное течение шока характеризуется стремительным наступлением клинической симптоматики, но под влиянием соответствующей интенсивной терапии вероятно полное его купирование. При затяжном течении удается вывести больного из состояния шока благодаря настойчивым, длительно осуществляемым реанимационным мероприятиям и интенсивной терапии. Рецидивирующее течение предполагает повторение клинической картины шока после первоначального купирования его симптомов, при этом исход может быть как благоприятным, так и смертельным. Летальный исход наиболее часто наступает при остром злокачественном течении шока, при котором тяжелая симптоматика возникает в течение 5–15 минут с момента введения лекарства. Однако даже при благоприятном течении шока и обратном развитии всех угрожающих признаков у больных еще на длительное время (2–3 недели) сохраняются остаточные явления в виде слабости, лихорадки, адинамии. В этот период не исключено наступление рецидивов. Именно поэтому больные после исчезновения клинических проявлений шока еще в течение 10–12 дней должны оставаться под наблюдением врача в условиях стационара.

Ведущими в постановке диагноза считаются клинические проявления и аллергологический

анамнез. Дифференциальную диагностику шока проводят, прежде всего, с теми заболеваниями, которые по клинике могут напоминать один из его вариантов: с инфарктом миокарда, кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка или 12-перстной кишки, эмболией легочной артерии, кровоизлиянием в мозг. В отличие от шока, главными диагностическими критериями при указанных заболеваниях является неотягощенный аллергологический анамнез.

Несмотря на трудность дифференциальной диагностики ЛАШ и ПАШ, ее проведение чрезвычайно важно для предупреждения ЛАШ в дальнейшем. Так, при типичном аллергологическом анамнезе, когда имеется прямая связь между употреблением медикамента и развитием аллергической реакции, предпочтение отдают ЛАШ. В пользу ЛАШ свидетельствуют следующие субъективные признаки.

Больной ранее получал лекарственный препарат, подозреваемый в развитии аллергического состояния (кроме тех случаев, когда он не знает о наступившей сенсibilизации, например, пенициллином, который может содержаться в молоке коров, леченных этим препаратом).

Аллергическая реакция не зависит от дозы лекарственного препарата и может возникнуть при его введении в дозе, значительно ниже терапевтической.

После отмены вызвавшего шок препарата клинические проявления шока подвергаются обратному развитию.

Анафилактический шок чаще всего возникает у больных с аллергическими заболеваниями в настоящем или страдавших ими в прошлом, а также имеющих кровных родственников, страдающих этими заболеваниями.

Причиной сенсibilизации может быть профессиональный контакт с лекарственными средствами на фармацевтических заводах, в лабораториях, аптеках, ветеринарных учреждениях и т. д.

Сенсibilизация к несинтетическим антибиотикам может развиваться у больных с грибковыми заболеваниями кожи и ногтей (у таких больных не исключается ЛАШ при первой в жизни инъекции пеницилина).

Самым важным объективным признаком, подтверждающим диагноз ЛАШ, являются положительные результаты специфических иммунологических тестов. Между тем, этиологическую специфическую иммунологическую диагностику (выявление конкретного лекарственного препарата, вызвавшего шоковое состояние) больных, перенесших шок, проводят лишь после купирования острых его проявлений, причем не только для подтверждения диагноза ЛАШ, но и с целью профилактики его дальнейших рецидивов. Как правило, для этиологической диагностики используют только специфические иммунологические методы *in vitro* (не менее 2–3 специфических иммунологических тестов), позволяющие отвергнуть или

подтвердить наличие сенсibilизации к определенному лекарственному средству из множества ранее употреблявшихся перед развитием шока. Кожные пробы с лекарственными аллергенами с целью этиологической диагностики шока, как правило, не ставят из-за их опасности для жизни больных, многих ограничений, а также нередких ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

При нетипичном аллергологическом анамнезе, а также в тех случаях, когда больной, перенесший шок, указывает на патологию нервной и эндокринной систем, повышенную раздражительность и эмоциональность, «боязнь» употребления почти всех медикаментов, вопрос решается в пользу ПАШ. При этом шоке не удается установить наличие периода сенсibilизации, повторных реакций при применении сходных в химическом или антигенном отношении препаратов. Продолжительность ПАШ обычно кратковременна, а результаты пробирочных специфических иммунологических тестов, как правило, бывают отрицательны. Подтверждение диагноза ПАШ позволяет, во-первых, прекратить дальнейший бесполезный поиск специфического аллергена. Во-вторых, постановка диагноза ПАШ диктует необходимость всестороннего обследования больного с целью диагностики фонового заболевания и определения терапевтической тактики [10].

Терапия ЛАШ и ПАШ должна быть этиотропной и патогенетической. Этиотропная направлен-

ность заключается в предупреждении, прекращении и элиминации, насколько это возможно, действия лекарственного препарата. Патогенетическая терапия при ЛАШ направлена на блокаду как иммунологической, так и патохимической стадий его развития, в то время как при ПАШ она направлена преимущественно на блокаду патохимической стадии его развития. Поэтому если основными патогенетическими методами терапии при ЛАШ считаются элиминация аллергена и специфическая иммунотерапия, то при ПАШ эти подходы оказываются неэффективными. При ПАШ, наоборот, прежде всего требуются углубленное клиническое обследование больного, выявление сопутствующих заболеваний и назначение адекватной терапии в зависимости от ведущего механизма развития шока (гистаминовый, нарушение активации системы комплемента, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты). Наряду с указанными выше отличиями в подходах патогенетической терапии общим для ЛАШ и для ПАШ чрезвычайно важным является включение в терапевтический комплекс средств, направленных на восстановление микроциркуляции в периферических тканях и кислородного транспорта к ним [8].

В заключение следует отметить, что вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики ЛАШ и ПАШ еще далеки от своего окончательного разрешения и требуют дальнейших клинических и фундаментальных исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Пыцкий В. И. Псевдоаллергия // Тер. архив.— 1991.— Т. 63, № 3.— С. 133–137.
2. Анализ случаев острой лекарственной аллергии по данным специализированного отделения / И. Д. Решетникова, Г. С. Войцехович, В. В. Храмов, Л. В. Макарова, Р. С. Фассахов // Казанский мед. журнал.— 1998.— Т. 79, № 5.— С. 359–362.
3. Лопатин А. С. Лекарственный анафилактический шок.— М: Медицина, 1983.— 160 с.
4. Сидоренко Э. Н. Клиническая аллергология.— Киев: Здоровье.— 1991.— 264 с.
5. Меллон М., Шац М., Пэттерсон Р. Лекарственная аллергия // Клиническая иммунология и аллергология: Пер. с англ. / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана.— М.: Практика, 2000.— С. 357–393.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие.— Одесса: Астро Принт, 1999.— 604 с.
7. Новиков Д. К. Клиническая аллергология: Справ. пособие.— М.: Высш. шк., 1991.— 511 с.
8. Готов М. А. Шок: патофизиология и принципы лечения // Medicus Amicus.— 2003.— № 4.— С. 12–13.
9. Лусс Л. В. Аллергические и псевдоаллергические реакции на медикаменты // Рос. мед. журнал.— 1996.— № 1.— С. 59–63.
10. Чистяков Г. М., Чебуркин А. А., Деева Т. Ф. Псевдоаллергические реакции у детей // Педиатрия.— 1933.— № 1.— С. 76–80.

Поступила