

Анафилактический шок



Дубицкий Анатолий Ефимович, профессор
Заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Беляев Андрей Викторович, кандидат медицинских наук
Доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца



При этом, несмотря на огромный защитный потенциал, возможность разрушения тканей человека сведена к минимуму. Иммунную реакцию, сопровождающуюся повреждением собственных тканей организма, называют аллергией.

Патогенез

Существует четыре типа аллергических реакций: I – анафилактические (немедленного типа), II – цитотоксические, III – иммуннокомплексные, IV – клеточная гиперчувствительность (замедленного типа). Клиническими эквивалентами аллергической реакции I типа являются анафилактический шок, аллергический ринит, крапивница, отек Квинке, аллергическая бронхиальная астма. Анафилаксия – это аллергическая реакция, возникающая у сенсибилизированного человека в течение нескольких минут после применения специфического антигена (аллергена). В реализации анафилаксии принимают участие следующие основные структурно-функциональные компоненты.

Аллерген – это вещество, вызывающее аллергическую реакцию. Аллерген от антигена отличается конечным результатом своего действия – развитием аллергии, а не защитной иммунной реакции. При этом аллерген не обязательно должен обладать «классическими» свойствами антигена: макромолекула, белковая природа, чужеродность для данного организма и другие. Аллергенами могут быть микромолекулы (например, лекарственные препараты), сложные вещества небелковой природы (например, некоторые микробные продукты, полисахариды и другие). Они при попадании в организм самостоятельно иммунных реакций не вызывают, а становятся антигенами после соединения с белками тканевой организма. Такие вещества называют гаптенами.

Антигеном может быть не только молекула лекарственного или иного вещества (непосредственно или во взаимосвязи с гаптенем), а и продукт ферментативного или неферментативного расщепления вещества в организме [Roizen M.F., 1990].

Антитела – это макромолекулы белка – иммуноглобулины (Ig), вырабатываемые лимфоцитами и обладающие способностью связываться с антигенами, которые вызвали их образование.

В зависимости от структурно-функциональных особенностей выделяют следующие классы антител: IgG, IgD, IgE, IgM и IgA. Из них в реакциях I типа участвует IgE. Он состоит из двух тяжелых и двух легких

цепями. Для IgE характерны именно тяжелые цепи, т.к. легкие цепи (κ или λ) свойственны и другим классам антител. Со структурно-функциональной точки зрения в IgE выделяют два фрагмента: Fab, который связывается с антигеном, и Fc, связывающийся с высокоаффинными рецепторами мембраны тучных клеток и базофилов [Haupt M.T., Carlson R.W., 1989].

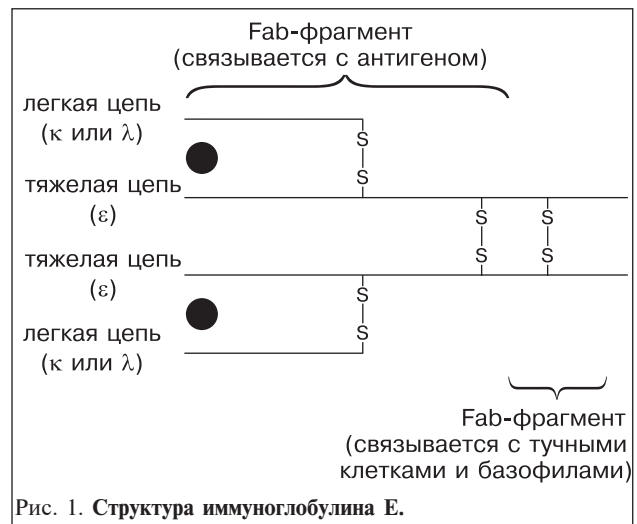


Рис. 1. Структура иммуноглобулина E.

Тучные клетки и базофилы являются клетками-эффекторами анафилаксии. Базофилы – это полиморфно-ядерные гранулоциты, составляющие 0,5–1% от числа циркулирующих лейкоцитов. Тучные клетки располагаются в периваскулярной соединительной ткани, слизистой оболочке органов дыхания и желудочно-кишечном тракте, коже. С таким распределением тучных клеток и базофилов связаны основные клинические проявления и формы анафилаксии (см. далее).

При активации тучных клеток и базофилов происходит выделение путем экзоцитоза во внеклеточную среду содержащихся в них гранул, а также запуск каскада биохимических реакций образования ряда биологически активных соединений. При этом регистрируются двухфазные колебания внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), являющегося для тучных клеток и базофилов вторичным мессенджером (первичным мессенджером называют соединение, передающее информацию к наружной мембране клетки, вторичным – от наружной мембраны к внутриклеточным структурам; в клетках организма человека выделяют две основные вторичные мессенджерные системы – циклические

нуклеотиды и кальций-кальмодулин). Первоначальное увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ сменяется значительным ее снижением, и этому же соответствует выделение медиаторов клеток во внеклеточную среду. Значение цАМФ в регуляции выделения медиаторов тучными клетками и базофилами иллюстрируется тем, что адреналин (активирует аденилатциклазу – фермент, участвующий в образовании цАМФ) и эуфиллин (блокирует фосфодиэстеразу – фермент, разрушающий цАМФ) угнетают выделение биологически активных веществ и купируют проявления анафилаксии. Гипотетически активации цАМФ может способствовать блокада парасимпатической нервной системы атропином. Однако роль этого препарата в терапии анафилактического шока изучена мало [Haupt M.T., Carlson R.W., 1989].

На выделение клетками медиаторов анафилаксии также оказывает влияние ионизированный кальций: результаты экспериментов *in vitro* свидетельствуют, что стимуляция тучных клеток и базофилов антигенами при отсутствии внеклеточного кальция не сопровождается высвобождением медиаторов. Увеличению высвобождения биологически активных веществ способствуют ионы магния и марганца [Леви Дж.Х., 1990; Уоткинс Дж., Леви С.Дж., 1991].

Биологически активные вещества (БАВ), выделяющиеся тучными клетками и базофилами, делятся на две группы. БАВ I группы исходно содержится в гранулах, II – синтезируется после активации клеток – эффекторов анафилаксии. К первым относятся эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, факторы хемотаксиса нейтрофилов (определяют хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов соответственно), гистамин.

Биологические эффекты *гистамина* (Г) опосредуются активацией специализированных гистаминовых рецепторов, среди которых выделяют два типа – H_1 и H_2 . Активация H_1 -рецепторов сопровождается дилатацией артериол, сокращением венул, повышением сосудистой проницаемости. Эти эффекты ведут к

увеличению гидростатического давления, капиллярной проницаемости и избыточной фильтрации сосудистой жидкости в интерстициальный сектор. Кроме этого, активация H_1 -рецепторов вызывает сокращение гладких мышц бронхов, что ведет к часто наблюдаемому при анафилаксии бронхоспазму. Стимуляция H_2 -рецепторов сопровождается вазодилатацией, увеличением ЧСС, сократимости миокарда, секреции хлористоводородной кислоты слизистой желудка, угнетением функций эозинофилов и Т-лимфоцитов. Значение эффектов, связанных с активацией H_2 -рецепторов, в развитии анафилаксии пока не установлено [Mogoy T., Sedlacek H.-H., 1995].

Среди медиаторов, которые синтезируются тучными клетками и базофилами непосредственно после их активации, наиболее хорошо изучены тромбоцитарный фактор и эйкозаноиды.

Тромбоцитарный фактор вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, бронхоспазм, повышение проницаемости сосудов.

Эйкозаноиды – это продукты превращения в клетках полиненасыщенных жирных кислот, каждая из которых содержит 20 атомов углерода (на это указывает термин «eicosa»). К таким кислотам относятся эйкозотриеновая, эйкозотетраеновая (арахидоновая), эйкозопентаеновая (тимононовая). Основным предшественником эйкозаноидов в организме человека является арахидоновая кислота, которая поступает с пищей или образуется путем ненасыщения и удлинения цепи пищевых жирных кислот. Связываясь с белком, арахидоновая кислота включается в фосфолипиды клеточной мембраны всех тканей организма. Эйкозаноиды не «запасаются», а синтезируются клетками по мере необходимости. При активации клетки арахидоновая кислота выделяется из наружной мембраны (рис. 2). В дальнейшем кислота может метаболизироваться двумя путями: 1) с образованием циклических эндоперекисей, а затем – простагландинов и тромбоксанов, 2) с образованием лейкотриенов.

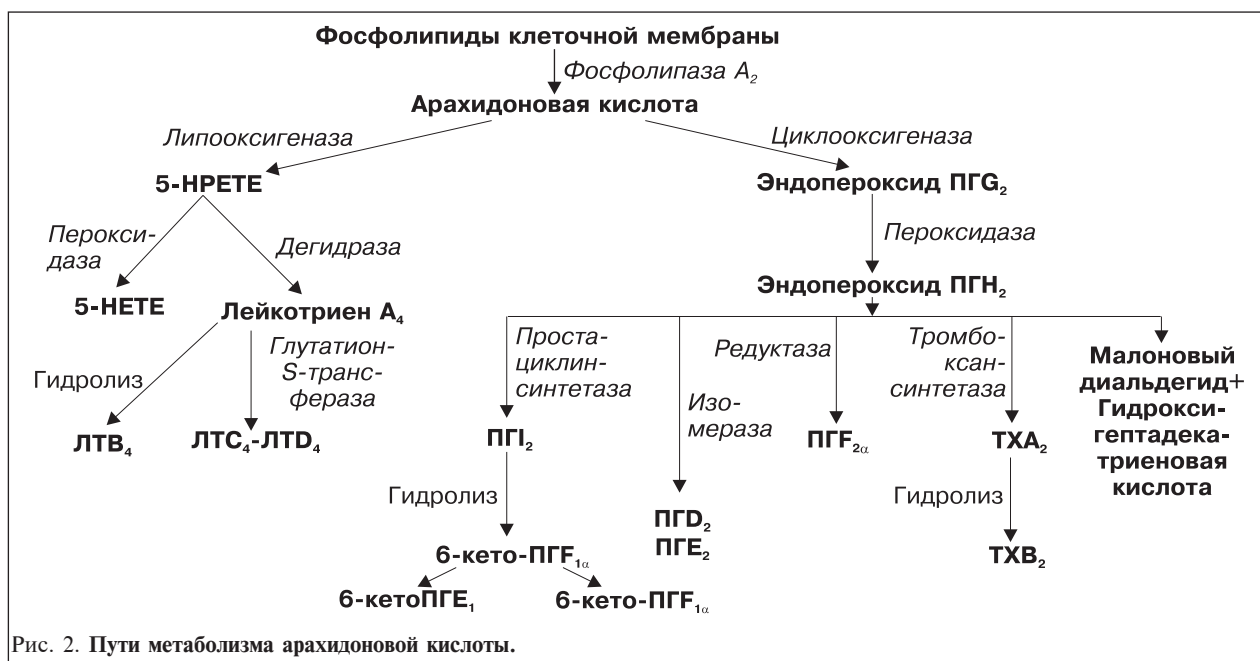


Рис. 2. Пути метаболизма арахидоновой кислоты.



Простагландины содержат в своей структуре проста-ноидную кислоту, тромбоксаны – циклопентановое и шестичленное оксатановое кольцо. В зависимости от особенностей структуры выделяют несколько типов простагландинов (ПГ): А, В, С, D, Е, F, G, Н, I. В зависимости от числа и места расположения двойных связей различают отдельные ПГ, обозначаемые буквой, выражающей принадлежность к группе, и цифрой, показывающей число двойных связей.

Промежуточными соединениями при образовании ПГ и тромбоксанов являются циклические эндоперекиси (ПГG₂ и ПГH₂). Их образование осуществляется при участии фермента циклооксигеназа (поэтому иногда расщепление арахидоновой кислоты с образованием ПГ и тромбоксанов также называют циклооксигеназным). В настоящее время общепризнано, что существуют два типа этого фермента: циклооксигеназа-1 является конституциональным ферментом, т.е. присутствует в норме в большинстве органов и тканей, циклооксигеназа-2 – индуцируемый фермент, синтезируемый в ответ на действие патогенных стимулов и ответственный за образование ПГ в клетках воспаления.

Из ПГG₂ и ПГH₂ образуются более стабильные соединения ПГH₂, ПГF₂, ПГD₂, малональдегид и гептадекатриеновая кислота. ПГH₂ может метаболизироваться тромбоксансинтетазой с образованием тромбоксана А₂ и простаглицлин-синтетазой с образованием простаглицлина (ПГI₂). Тромбоксан А₂ и простаглицлин очень нестабильны и быстро гидролизуются с образованием тромбоксана В₂ и 6-кето-ПГF_{1α} [Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986].

ПГ, обладая широким спектром эффектов, действуют очень краткомерно. И то и другое происходит из самой функции ПГ в регуляторных процессах, где они выступают в роли то медиаторов, то модуляторов, то, наконец, регуляторов отдельных биохимических реакций, которые избирательно опосредуются тканевой и видовой специфичностью внутриклеточного регуляторного механизма.

При метаболизме арахидоновой кислоты ферментом липооксигеназы (основание для часто используемого термина «липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты») сначала образуется 5-гидроксипероксиэйкозотетраеновая кислота (5-НРЕТЕ) – весьма нестабильное соединение, которое под действием пероксидазы переходит в стабильный 5-НЕТЕ, а затем образуется группа соединений, называемых *лейкотриенами* (ЛТ). Возникающий при этом ЛТА₄ гидролизует до ЛТВ₄ или, при конъюгации с глутаминовой кислотой и глицином, до ЛТD₄ и ЛТЕ₄. ЛТ образуются клетками воспаления и являются мощными хемотаксическими соединениями [Reinnes H.D., Halushka P.V., 1989].

Фосфолипаза А₂ блокируется кортикостероидами, при этом нарушается образование как ПГ, так и ЛТ. Циклооксигеназа ингибируется нестероидными противовоспалительными средствами, что приводит к нарушению синтеза ПГ и тромбоксанов. Блокада циклооксигеназы может быть причиной перехода метаболизма арахидоновой кислоты на липооксигеназный путь, с чем связывают повышенную чувствительность больных с бронхиальной астмой к аспирину.

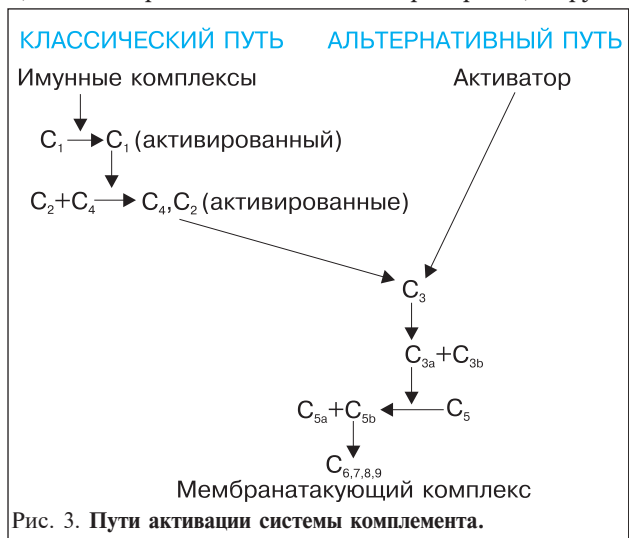
Тучные клетки и базофилы при активации выделяют

ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄, ЛТВ₄. При этом первые три являются медленными реагентами анафилаксии, повышающими сосудистую проницаемость и вызывающими сокращение гладкой мускулатуры бронхов, последний обладает выраженными эозинофильными и нейтрофильными хемотаксическими свойствами. Помимо ЛТ образуются ПГD₂, ПГF_{2α} (вызывают бронхоконстрикцию) и ПГE₂ (вызывает бронходилатацию). Смысл таких противоположных эффектов ПГ изучен пока плохо.

Система комплемента – это сложный комплекс белков (около 20), которые, подобно белкам, участвующим в процессах свертывания крови и фибринолиза, формируют каскадную ферментативную систему. Для этой системы характерно формирование быстрого, многократно усиленного каскадного ответа на первичный сигнал. При этом соединение, образующееся в одной реакции, служит катализатором последующей. Компоненты системы комплемента обозначают символом «С» и цифрой, которая преимущественно соответствует хронологии их открытия, а не порядковому номеру последовательности реакций.

Система комплемента может быть активирована двумя путями (рис. 3). При т.н. классическом пути индуктором является комплекс антиген+антитело, который активирует первый компонент комплемента (С₁), вслед за чем происходит активация второго и четвертого компонентов (С₂ и С₄), а это в свою очередь приводит к стимуляции третьего компонента (С₃). В конечном итоге каскадный процесс приводит к образованию активных комплексов С₅ и С₉. Второй или альтернативный (пропердиновый), путь связан непосредственно с активацией С₃ при отсутствии антител. Активаторами этого пути могут быть, например, полисахариды (в т.ч. липополисахарид эндотоксина), яды змей [Moroy T., Sedlacek H.-H., 1995].

Значение системы комплемента в защитных реакциях организма сводится к следующему. Активированные белки, в частности С₉, оказывают непосредственное повреждающее действие на клеточные и тканевые компоненты, к которым фиксировано антитело. Многочисленные мелкие пептиды, образующиеся в ходе активации системы комплемента, потенцируют антимикробную активность лейкоцитов и моноцитов, которые значительно быстрее фагоцитируют



C-содержащие частицы. Продукты системы комплемента обладают также хемотаксическим эффектом [Jacob H.S., 1989].

При анафилаксии система комплемента активизируется и классическим и альтернативным путем. Образующиеся в ходе анафилактических реакций C_{3a} и C_{5a} вызывают сокращение гладкой мускулатуры, хемотаксис нейтрофилов, повышают сосудистую проницаемость, стимулируют высвобождение тучными клетками и базофилами медиаторов воспаления. Другие компоненты системы комплемента могут вызывать мембранные повреждения.

Кроме вышеперечисленных, при анафилаксии активируются также иные ферментативные системы гуморального усиления, в частности, система свертывания крови. Это обусловлено повреждением сосудистого эндотелия, коллаген которого является мощным активатором фактора Хагемана. Последний в свою очередь может индуцировать диссеминированное образование сгустков в кровотоке, активировать систему фибринолиза, калликреин-кининовую систему [Леви Дж.Х., 1991].

Серия биологически активных веществ образуется также активированными в ходе анафилаксии нейтрофилами и тромбоцитами.

Взаимодействие приведенных структурно-функциональных компонентов при анафилактическом шоке происходит стадийно. Во время **I стадии** (иммуннопатологической) развивается сенсibilизация организма – иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к аллергенам экзогенного или эндогенного происхождения. При этом сенсibilизация может быть моновалентной (повышенная чувствительность к одному аллергену), поливалентной (повышенная чувствительность к двум и более аллергенам), перекрестной (повышенная чувствительность сенсibilизированного организма к другим антигенам, имеющим общие детерминанты с аллергеном, вызвавшим сенсibilизацию). Сенсibilизация заканчивается образованием IgE, который обратимо связывается с рецепторами тучных клеток и базофилов.

Во **II стадии** (патохимической) вновь поступающий в организм антиген связывается с двумя молекулами IgE на поверхности клеток-эффекторов анафилаксии, что сопровождается выделением большого количества биологически активных веществ.

В **III стадии** (патофизиологической) выделившиеся биологически активные вещества оказывают действие на собственные органы и ткани, что сопровождается клиникой анафилактического шока.

При анафилактическом шоке гемодинамические, респираторные и другие системные расстройства в ответ на введение аллергена развиваются иммунологическим IgE-опосредованным механизмом. Однако генерализованное высвобождение биологически активных веществ и соответственно такая же клиническая картина могут быть следствием процессов, не связанных с IgE. Реакции, когда причастность антител к развитию гиперчувствительности немедленного типа доказать невозможно или когда их участие достоверно исключено, называют *анафилактоидными*. Основные механизмы, которыми могут развиваться анафилактоидные реакции, таковы:

- активация комплемента, чаще альтернативным (пропердиновым) путем,
- непосредственное гистаминолибераторное действие вещества,
- активация систем гуморального усиления (системы свертывания крови и фибринолиза, калликреин-кининовая система).

Отличить анафилактические реакции от анафилактоидных только на основании клинического наблюдения практически невозможно. Однако представление об анафилактоидных реакциях клиницисту необходимо, поскольку они развиваются без предварительной сенсibilизации. Тем не менее, анафилактоидный шок чаще бывает у пациентов, имеющих в анамнезе аллергические реакции, поэтому сомнительно утверждение, что иммунная система в его развитии не задействована.

Анафилактогенные лекарства

В таблице 1 представлены часто используемые лекарственные средства, которые могут вызывать анафилактический шок.

Антибиотики являются примером препаратов, анафилаксия при использовании которых опосредуется IgE. Первое место по частоте развития аллергии занимает пенициллин, другие антибиотики вызывают аллергические реакции реже.

При контакте с пенициллином обязательно образуются антитела. При этом у пациентов с аллергической реакцией на препарат в анамнезе не обязательно должно быть указание на прием пенициллина. Контакт с лекарством мог иметь место при лечении домашних животных; употреблении молока от коров, для лечения которых использовали антибиотик; а также в стационарах, где воздух содержит фрагменты пенициллина [Laurence D.R., Bennett P.N., 1980].

Частота аллергии к пенициллину колеблется от 0,7 до 10% [Навашин С.М., Фомина И.П., 1982; Laurence D.R., Bennett P.N., 1980], но, к счастью, анафилактический шок при использовании препарата встречается редко – в 0,002% случаев [Roizen M.F., 1990].

Имеются сообщения о тяжелых аллергических реакциях на большинство β -лактамных антибиотиков (пенициллины; комбинации пенициллинов с сульбактамом, клавулонатом, тазобактамом; цефалоспорины; карбапенемы; монобактамы). Важно учитывать возможность формирования перекрестной гиперчувствительности: у 2–8% больных с аллергией на пенициллин имеется одновременно гиперчувствительность к цефалоспорином [Леви Дж.Х., 1991]. Вероятно, гиперчувствительность в этих случаях формируется не к самому препарату, а к продуктам его ферментативного или неферментативного расщепления в организме. Так, известно, что продуктами расщепления β -лактамного кольца пенициллина, обладающими выраженными антигенными свойствами, являются пенициллоильные производные (образуются непосредственно при гидролизе β -лактамного кольца), а также пенициллоиновая и пениллоиновая кислоты (результат дальнейшего превращения пенициллоильных производных). Эти вещества могут образовываться в растворе препарата с течением времени [Kapsunik J.E. et al., 1989].



Таблица 1. Лекарственные средства и предметы медицинского назначения, потенциально вызывающие анафилактические реакции

Препарат	Механизм
Антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины, альбумин, адъюванты к лекарственным веществам (парабены, сульфиты), латекс и изделия из него (в т.ч. хирургические перчатки), бензодиазепины, сукцинилхолин, химопапаин	IgE-опосредованный
Рентгенконтрастные вещества, декстраны, сосудистые протезы, протамин, перфторкарбоны, пропанидид, альтезин, нейлоновые компоненты мембран оксигенаторов, целлофановые компоненты диализаторов	Активация системы комплемента
Декстраны, рентгенконтрастные вещества, альбумин, маннитол и др. гиперосмолярные вещества, морфий, меперидин, полимиксин В, тиопентал-натрия, протамин, тубокурарин, метокурин, атракурий	Гистаминолибераторный эффект
Протеиновые фракции плазмы, нестероидные противовоспалительные средства	Усиление образования лейкотриенов, иные механизмы

Местные анестетики (МА) в зависимости от химической структуры разделяют на две основные группы – эфиры и амиды. Эфирными производными являются новокаин (прокаин), дикаин (тетракаин, пантокаин); амидными – лидокаин (ксикаин, ксилокаин), тримекаин (мезокаин), прилокаин (цитанест, ксилонест), мепивакаин (карбокаин, скандикаин), бупивакаин (меркаин, карбостезин). Вероятность аллергических реакций больше при использовании эфирных производных и ничтожно низка в случаях применения амидных [Пашук А.Ю., 1987]. Высокую вероятность аллергических реакций при использовании эфирных МА связывают с тем, что они являются производными парааминобензойной кислоты, обладающей выраженными алергизирующими свойствами. Так, внутрикожное введение эфирных МА сопровождается положительными кожными реакциями у 30% пациентов.

Амиды химически отличны от парааминобензойной кислоты, поэтому аллергические реакции на эту группу МА редкость. Однако в коммерческих препаратах амидов может содержаться химический стабилизатор метилпарабен, химическая структура которого тождественна парааминобензойной кислоте. С этим связана возможность аллергических реакций при использовании амидных МА [Strichartz G.R., Covino B.G., 1990].

В целом, аллергические реакции составляют не более 1% от всех побочных реакций при использовании МА (99% и более обусловлены быстрой абсорбцией данной группы препаратов из места их введения и повышением их концентрации в крови до токсической).

Вероятность резкого повышения концентрации МА в крови с развитием токсической реакции особенно высока в следующих случаях.

1. При введении больших объемов и/или использовании МА в высокой концентрации, что в свою очередь зависит от применяемого метода анестезии. Так, вероятность токсической реакции высока при проводниковых (плексусных) блокадах, каудальной и эпидуральной анестезии. В то же время при спинномозговой анестезии частота токсической реакции невелика вследствие применения небольших объемов и доз МА (хотя это не исключает возможность специфических осложнений спинномозговой анестезии).

2. При введении МА в хорошо кровоснабжаемые регионы, особенно без использования вазоконстрикторов (часто добавляются к раствору МА для повыше-

ния тонуса сосудов и уменьшения абсорбции вещества). Такими регионами являются голова, шея, эпидуральное пространство (особенно каудальный отдел), половой член, уретра, трахея, легкие. Если в местах введения МА имеет место воспалительный процесс, абсорбция ускоряется. Следует заметить, что при введении МА в трахею глубокий вдох, предшествующий кашлю, способствует поступлению препарата вглубь вплоть до альвеол, имеющих тонкую эпителиальную выстилку, что может вести к его быстрой абсорбции в кровотоке. При этом добавление адреналина к раствору существенно не влияет на абсорбцию препарата. Вероятность аллергической реакции низка при аппликации МА на слизистые оболочки носа, рта, глотки, трахеи.

3. При случайной внутрисосудистой инъекции МА. Поэтому во время регионарных блокад непосредственно перед введением МА рекомендуется выполнение аспирационной пробы (потягивание поршня шприца на себя с целью контроля случайного внутрисосудистого введения иглы).

4. В случаях длительного введения МА (например, через катетер в эпидуральном пространстве). Наиболее медленно метаболизируется мепивакаин. Не исключено, что продукты разрушения препарата также обладают биологическим действием. Эти эффекты и могут быть причинами токсических реакций при длительном введении мепивакаина.

Клиника токсической реакции при использовании МА отличается от анафилактического шока. В зависимости от времени возникновения выделяют немедленные, отсроченные и кумулятивные токсические реакции. Из них чаще других встречается отсроченный тип. Это обусловлено «временным окном», необходимым для достижения токсической концентрации.

Функция основных органов-мишеней при токсической реакции на МА обычно нарушается последовательно: первоначально возникают церебральные отклонения, затем – нарушения со стороны системы внешнего дыхания, а в случае прогрессирования состояния – сердечно-сосудистой системы. Первые симптомы обусловлены раздражением ЦНС и проявляются: повышенным психомоторным возбуждением, чувством страха, болтливостью, бессвязной речью, головной болью, головокружением, двоением в глазах, ощущением металлического вкуса во рту, шумом в ушах, тошнотой и рвотой, хореоформными движениями

ями конечностей, их тремором и подергиванием. При прогрессировании развивается кома и судороги.

Клиническими проявлениями токсического влияния МА на систему внешнего дыхания является учащение и углубление дыхания, а в последующем – апноэ. При раздражении сердечно-сосудистой системы повышается АД и ЧСС, а при прогрессировании состояния АД снижается, развивается брадикардия, асистолия.

Немедленный тип токсической реакции на МА развивается редко, чаще всего при случайном внутривенном введении препарата. В таких случаях в течение нескольких секунд угнетается сознание, дыхание и сердечно-сосудистая система, период возбуждения кратковременен или вообще отсутствует.

Кумулятивный тип токсической реакции на МА встречается очень редко и возможен при повторных введениях препарата. В таких случаях через несколько часов после начала введения лекарственного вещества развивается клиника передозировки МА.

Рентгенконтрастные препараты. По данным Т.Алмен, Р.Аспелин (1995), мягкие побочные эффекты (нет необходимости в лечении) при использовании высокоочищенных рентгенконтрастных препаратов (контрэй, вазорэй, изопак, урографин, аминографин, гастрографин, телебрикс) развиваются у 10% больных, тяжелые реакции (необходимо лечение, но нет необходимости в реанимационных мероприятиях) – с частотой 1:900–1:3000, смертельные случаи составляют 1:50000–1:100000. Новые низкомолекулярные контрастные средства (гексабрикс, омнипак, иопамиро, ультравист, оптирей, визипак, изовист), особенно неионные, обладают меньшим риском аллергических реакций.

Побочные эффекты рентгенконтрастных веществ не обусловлены IgE-опосредованными механизмами, а связаны, во-первых, с непосредственной активацией комплемента альтернативным (пропердиновым) механизмом, во-вторых, с гистаминолибераторным эффектом препаратов. Вероятность псевдоаллергической реакции на введение контрастного вещества увеличивается при наличии следующих факторов риска: реакция на контрастное вещество в анамнезе, реакция на другие фармацевтические препараты, наличие какого-либо типа аллергии в анамнезе, бронхиальная астма, болезни сердца.

Клиника

Развернутой клинической картине анафилактического и анафилактоидного шока могут предшествовать симптомы поражения органа или системы, через которые чужеродное вещество поступает в организм. Так, в тех случаях, когда антиген поступает с пищей, системным расстройствам могут предшествовать тошнота, рвота, спастические боли в животе, диарея. При парентеральном введении в месте инъекции могут возникать зуд, гиперемия, сыпь. В случаях ингаляционного поступления возможны симптомы ринита, ощущение сдавления в грудной клетке, охриплость, стридорозное дыхание. Анализ начальных симптомов позволяет идентифицировать вещество, вызвавшее шок в случае введения нескольких потенциальных аллергенов. У ряда больных такие начальные симптомы могут отсутствовать и

сразу возникают проявления системного поражения. В частности, могут развиваться диффузная эритема, крапивница, внезапное покраснение лица, отек подкожной клетчатки, особенно заметный в области век и рта. Часто развивается дыхательная недостаточность в связи с отеком задней стенки глотки, языка, голосовых связок, подвязочного пространства, а также как результат бронхоспазма и отека слизистой оболочки бронхов. При аускультации можно зафиксировать удлиненное дыхание, рассеянные сухие хрипы на вдохе и выдохе. В отдельных случаях развивается отек легких.

Гемодинамические расстройства при анафилактическом и анафилактоидном шоках связаны, в первую очередь, с быстро развивающейся гиповолемией. Основной ее причиной является значительное повышение проницаемости сосудистой стенки биологически активными веществами, что сопровождается протеканием жидкости в интерстиций и гемоконцентрацией. Развивается также относительная гиповолемия, обусловленная снижением тонуса периферических сосудов и депонированием в них крови. Все это ведет к уменьшению центрального венозного давления и давления заклинивания легочной артерии. Развиваются тахикардия, тахиаритмии. Сердечный выброс вначале повышается как следствие включения компенсаторных механизмов в ответ на гиповолемию и гипотензию, а также как результат повышения сократимости миокарда под влиянием адреналина, норадреналина и некоторых других биологически активных веществ, концентрация которых в кровотоке при анафилаксии увеличивается. В дальнейшем сердечный выброс уменьшается. Гемодинамические расстройства и сопутствующее им нарушение эффективности альвеолярно-артериального переноса кислорода (нарушение проходимость дыхательных путей, протекание жидкости в интерстициальную ткань легких) ведут к уменьшению количества доставляемого к органам и тканям кислорода, гипоксии, развитию молочнокислого ацидоза. В течении анафилактического шока может наблюдаться несколько волн гемодинамических расстройств. После перенесенного анафилактического шока возможны поздние аллергические реакции, демиелинизирующие процессы ЦНС, аллергические миокардит, гепатит, гломерулонефрит, неврит, васкулит и другие.

В зависимости от доминирующей клинической симптоматики выделяют следующие разновидности анафилактического шока: типичная форма, гемодинамический вариант (у таких больных на первое место выступают симптомы нарушения сердечно-сосудистой деятельности), асфиктический тип (в клинике преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности), абдоминальный вариант (на первом месте симптомы катастрофы со стороны органов брюшной полости), церебральный тип (преобладают симптомы поражения ЦНС).

Выделяют также варианты течения анафилактического шока: острое злокачественное, доброкачественное, затяжное, рецидивирующее, abortивное [Лопатин А.С., 1983; Пыцкий В.И. и др., 1984].

Лечение

К **мероприятиям I очереди** при анафилактическом шоке относятся следующие.



1. Прекращение введения лекарственного вещества, а в случаях введения препарата в конечность наложение венозного жгута проксимальнее места введения (уменьшение поступления в системный кровоток). В последующем с целью уменьшения абсорбции препарата место введения можно обколоть раствором адреналина.

2. Контроль и обеспечение проходимости верхних дыхательных путей. В случаях западения корня языка в результате нарушения сознания необходимо выполнить тройной прием Сафара (в положении пациента лежа на спине переразгибание головы в шейно-затылочном сочленении, выведение вперед и вверх нижней челюсти, приоткрывание рта), при возможности – введение воздуховода или интубационной трубки. У больных с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие отека глотки и гортани необходимо как можно быстрее интубировать трахею. В случаях невозможности или затруднений при интубации необходимо выполнить коникотомию. После восстановления проходимости дыхательных путей необходимо обеспечить дыхание чистым кислородом.

3. Введение адреналина. Препарат угнетает высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками и базофилами за счет активации и повышения концентрации внутриклеточного цАМФ. Адреналин также купирует бронхоспазм вследствие активации β_2 -адренорецепторов бронхов, а за счет α_1 -адреномиметического действия повышает сниженное периферическое сосудистое сопротивление и диастолическое АД, способствуя улучшению коронарного кровотока. При умеренно выраженном анафилактическом шоке возможно внутримышечное (в/м) введение адреналина, при тяжелом состоянии больного необходимо внутривенное (в/в) введение 0,3–0,8 мг препарата в разведении 1:10000. В случаях затруднений с обеспечением венозного доступа адреналин может быть введен в бедренную вену (для этого находят бедренную артерию ниже паховой складки, осуществляют пункцию бедренной вены, располагающуюся медиальнее артерии) или в трахею через интубационную трубку (для этого к шприцу необходимо присоединить катетер и завести его для введения вещества за дистальный конец интубационной трубки), или путем чрезкожной пункции трахеи.

4. Инфузионная терапия для ликвидации гиповолемии. При анафилактическом шоке больше, чем при других вариантах шока, повышена проницаемость сосудистой стенки. Вследствие этого вводимые инфузионные среды в большем, чем обычно, объеме перемещаются в интерстициальный сектор. Введение коллоидных препаратов в таких случаях может еще в большей степени усугублять отечный синдром как результат повышения онкотического давления в интерстиции. Несмотря на это, а также другие возможные осложнения при использовании коллоидов, необходимо их раннее включение в состав инфузионной терапии. Это обусловлено быстротечностью анафилактического шока и необходимостью как можно более быстро восстановления перфузии органов и тканей и доставки к ним кислорода. Введение в таких случаях только лишь кристаллоидных растворов не купирует гиповолемию и гемоконцентрацию [Imm A., Carl-

son R.W., 1993]. Инфузионную терапию сочетанием коллоидных и кристаллоидных растворов проводят так, чтобы как можно быстрее восстановить АД на перфузионном уровне и не превысить верхний порог центрального венозного давления и/или давления заклинивания легочной артерии (что свидетельствует о перегрузке сердца).

Мероприятия II очереди. 1. Введение эуфиллина. Препарат блокирует фермент фосфодиэстеразу, разрушающий цАМФ, благодаря чему создаются условия для внутриклеточного накопления последнего, блокады высвобождения БАВ тучными клетками и базофилами. Но поскольку эти эффекты в сравнении с адреналином выражены в меньшей степени, а сам эуфиллин может вызывать тахикардию, его применение обычно ограничивается случаями бронхоспазма, который сохранился после введения адреналина. Таким больным рекомендуют введение препарата в/в в дозе 5–6 мг/кг массы тела в течение 20 мин с последующей инфузией при необходимости со скоростью 0,2–0,9 мг/кг/час.

2. Дополнительное введение симпатомиметиков необходимо тогда, когда введение адреналина и коррекция гиповолемии не купируют гипотензию. Рекомендуют постоянную инфузию адреналина (скорость 2–4 мкг/мин), норадреналина (4–8 мкг/мин), допамина (3–6 мкг/кг/мин). Подбор препарата и скорость его введения в конкретной ситуации определяется параметрами АД, ЧСС, центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии и реакцией больного на симпатомиметик.

3. Антигистаминные вещества блокируют H_1 -рецепторы и тем самым уменьшают неблагоприятное действие одного из медиаторов анафилактического шока – гистамина. Данных о предпочтении какого-либо одного из препаратов этой группы при анафилаксии нет. При шоке может быть использован димедрол 10 мг в/в с последующим назначением орально или парентерально с 4–6-часовым интервалом.

4. Введение циметидина может уменьшать степень гемодинамических расстройств при анафилаксии. Рекомендуется в/в введение препарата в дозе 300 мг в течение 5 мин [Yarough J.A. et al., 1989; Marshall G.D., Lieberman P.L., 1991].

Профилактика

Общий план профилактики анафилактического шока включает следующие мероприятия.

1. Оценка медикаментозного (аллергологического) анамнеза и замена лекарства (вещества), которое пациент не переносит, альтернативным.

2. У больных с отягощенным аллергологическим анамнезом:

а) идентификация безопасных для данного пациента лекарственных средств:

- по данным лабораторных методов исследования (in vitro);
- на основании контактных тестов:
 - эпикутанная проба,
 - скарификационная проба,
 - внутрикожная проба;

б) использование тестирующих доз препарата;

в) применение средств фармакологической профилактики аллергических реакций.

Таблица 2. Разведение часто используемых в анестезиологии и интенсивной терапии лекарственных средств для внутрикожной пробы (М.М. Fisher, цит. по Дж.Х. Леви, 1990)

Препарат	Исходное разведение	Разведение для внутрикожной пробы	Вводимое количество (мкг)
Лидокаин	1%	1 мл/1 л	0,01–0,02
Бупивакаин	1%	1 мл/1 л	0,01–0,02
Мепивакаин	0,5%	1 мл/1 л	0,005–0,01
Прилокаин	1%	1 мл/1 л	0,01–0,02
Новокаин	1%	1 мл/1 л	0,01–0,02
Цефалотин	500 мг:10 мл	1 мл/100 мл	5–10
Ванкомицин	500 мг:10 мл	1 мл/100 мл	5–10
Морфин	10 мг:1 мл	1 мл/100 л	0,001–0,002
Фентанил	50 мкг:1 мл	1 мл/100 мл	0,01–0,02
Протамин	50 мг:5 мл	1 мл/10 л	0,01–0,02
Атропин	0,6 мг:1 мл	1 мл/1 л	0,004–0,008
Тиопентон	500 мг:20 мл	1 мл/100 мл	2,5–5
Метогекситил	500 мг:50 мл	1 мл/100 мл	1–2
Суксаметоний	200 мг:10 мл	1 мл/1 л	0,5–1
D-тубокурарин	30 мг:10 мл	1 мл/10 л	0,01–0,02
Панкуроний	4 мг:2 мл	1 мл/1 л	0,02–0,04
Галламин	200 мг:10 мл	1 мл/10 л	0,4–0,8
Неостигмин	2,5 мг:1 мл	1 мл/1 л	0,025–0,05

У пациентов со спровоцированным аллергологическим анамнезом идентифицировать безопасные для него лекарственные средства можно выполнением иммунологических лабораторных исследований и использованием кожных тестов. Лабораторные методы *in vitro* являются безопасными и позволяют на первом этапе обследования оценить наличие антител к исследуемому веществу. Однако это не является доказательством того, что на данный антиген не разовьется аллергическая реакция. Кожные тесты дают возможность определить, существует ли к данному препарату у пациента IgE-опосредованная гиперчувствительность, а также реакцию больного в целом на лекарственное средство. Когда непереносимость лекарственного вещества протекает по типу анафилактикоидной реакции, или когда анафилактический шок связан с действием не самого вещества, а продуктов его расщепления в организме, кожные тесты могут быть ложноотрицательными. Тем не менее, они несут дополнительную информацию врачу и занимают свое место в обеспечении безопасности лечения больного. В то же время вряд ли имеет смысл использование кожных тестов всем больным, в частности тем, у кого аллергологический (медикаментозный) анамнез не отягощен [Laxenaire M.C. et al., 1990].

Поскольку скарификационные и внутрикожные тесты могут сопровождаться системными реакциями, а лабораторные методы диагностики безопасны, именно последние проводят на первом этапе обследования. Для лабораторного определения возможной реакции больного на вещество могут использоваться: тест высвобождения гистамина (кровь больного смешивают с предполагаемым антигеном, оценивают количество выделяющегося при этом из клеток гистамина), радиоаллергосорбентный тест (антиген инку-

бируют с сывороткой больного, несвязанные антитела удаляют, оставшийся комплекс инкубируют с антителами IgE, меченными ¹²⁵I; количество антиген-специфических антител определяют по связанной радиоактивности), иммуноферментный тест (подобен предыдущему, но вместо IgE, меченных ¹²⁵I, добавляют IgE, меченные пероксидазой, а также добавляют субстрат, способный окрашиваться под воздействием пероксидазы, на основании чего и определяют количество антител) и др. [Леви Дж.Х., 1990].

Методики выполнения кожных проб в разных источниках описаны по-разному. Целесообразно начинать с более безопасных эпикутанного и скарификационного тестов. Поскольку они могут быть ложноотрицательными для диагностики IgE-опосредованной гиперчувствительности к препарату, завершать выполнение кожных тестов необходимо внутрикожной пробой.

Для выполнения **эпикутанной пробы** (син. аппликационная, накожная, капельная, patch-проба) используют лекарственное вещество в чистом виде или в растворе в концентрации, не вызывающей раздражения кожи у здоровых людей. На кожу предплечья, живота или спины наносят одну каплю испытуемого раствора (или на некотором расстоянии друг от друга капли испытуемых растворов) и одну каплю изотонического раствора хлористого натрия для контроля. В случае сенсibilизации больного к медикаменту обычно через несколько минут в месте нанесенной капли возникает зуд, отечность, гиперемия. При положительной реакции лекарство необходимо немедленно удалить с кожи, смыв водой. Окончательная оценка результата проводится через 20 минут. При положительной пробе (диаметр отечности более 3 см) проводить другие кожные пробы нельзя. Если реакция отсутствует, то через несколько часов можно выполнить скарификационный тест.



Для выполнения **скарификационной пробы** через каплю препарата (препаратов, нанесенных на некотором расстоянии друг от друга), разведенных в два раза изотоническим раствором хлорида натрия, производят скарификацию (необходимо избегать появления крови). Вариантом этого вида теста является проба уколом (prick-тест) – прокалывание инъекционной иглой эпидермиса. В случае положительной реакции в течение 20 мин появляются гиперемия кожи, зуд, отек. При отрицательном результате проводят внутривенную пробу.

Для **внутрикожной пробы** вещество в разведении 1:1000 в помощью туберкулинового или инсулинового шприца вводят в/к объемом раствора 0,02 мл. При положительной внутрикожной пробе в месте инъекции лекарства образуется гиперемия, отек, зуд. Оптимальные разведения лекарственных веществ для выполнения внутрикожных проб в анестезиологии и интенсивной терапии по данным М.М. Fisher, длительное время занимающегося анализом аллергических процессов, приведены в табл. 2 (цит. по Дж.Х. Леви, 1990). Отметим также, что для пенициллина оптимальное разведение, по данным Z.M. Wen et al. (1992), составляет 500 ЕД/мл.

Поскольку кожные тесты в диагностике IgE-опосредованной гиперчувствительности к препарату могут быть ложноотрицательными, а в определении возможности анафилактической реакции малоинформативными, пациенту со спровоцированным аллергологическим анамнезом целесообразно введение лекарственного средства в тестируемой дозе. Однако четкие алгоритмы такого подхода отсутствуют. Недостаточно разработаны и методы фармакологической профилактики анафилактического шока. С этой целью могут быть использованы H₁- и H₂-блокаторы (начиная за 24 ч до введения препарата, т.к. этот интервал времени необходим для блокирования гистаминовых рецепторов), большие дозы глюкокортикоидов (примерно 2 г по гидрокортизону). Кроме того, у таких пациентов должна быть предварительно ликвидирована гиповолемия.

Рекомендуемая литература

Леви Дж.Х. Анафилактические реакции при анестезии и интенсивной терапии. – Москва: Медицина, 1990. – 176 с.

Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. – Москва: Медицина, 1983. – 160 с.

Пашук А.Ю. Регионарное обезболивание. – М.: Медицина, 1987. – 160 с.

Реакции немедленного типа при анестезии/Под ред. Дж. Уоткинса, С.Дж. Леви. – Москва: Медицина, 1991. – 152 с.

Ройт А. Основы иммунологии. – Москва: Мир, 1991. – 328 с.
Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. – Москва: Медицина, 1986. – 336 с.

Sedlacek H.-H., Moroy T. Immune reactions. Headlines, overviews, tables and graphics. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. – 581 p.

Поступила 26 мая 1999 г.

Ключевые слова: аллергия, анафилактический шок, патогенез, лечение, профилактика

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Дубицкий А.Е., Беляев А.В.

В статье приводятся современные представления об анафилактическом шоке. Представлены характеристика основных структурно-функциональных компонентов анафилактического шока и детальная характеристика биологически активных веществ, участвующих в реализации аллергической реакции. Разграничиваются понятия анафилактической и анафилактоидной реакций. Приводятся основные механизмы возникновения аллергических реакций вследствие применения часто используемых препаратов, особенно детально характеризуются с этих позиций местные анестетики, антибиотики, рентгеноконтрастные вещества. В статье описаны клиника и терапия анафилактического шока, а также методы его профилактики.

ANAPHYLACTIC SHOCK

Kubitsky A., Belyaev A.

In clause the modern representations about an anaphylactic shock are resulted. The characteristic of the basic structurally functional components of an anaphylactic shock is resulted, the detailed characteristic biologically of active substances participating in realization of allergic reaction is resulted. The concepts of anaphylactic and anaphylactoid reactions are differentiated. The basic mechanisms of occurrence of allergic reaction sowing to application frequently of used preparations are resulted, especially antibiotics, local anaesthetics, radiographic substances are characterized from these positions. In clause are described clinic and therapy of an anaphylactic shock, and also methods of its prophylaxis.