

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ АЛЛЕРГИЯ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК И ОСТРЫЕ СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ

В большинстве случаев пенициллин, мышечные релаксанты, инсулин и другие гормоны вызывают IgE-опосредованные реакции, в то время как опиаты, ингибиторы АПФ, НПВП, рентгенконтрастные вещества и плазмозаменители обуславливают ангиоотек и анафилаксию, механизм развития которых не является IgE-опосредованным, хотя в некоторых случаях отмечается дегрануляция тучных клеток. Парентеральное введение медикаментов чаще всего вызывает тяжелую реакцию, в том числе анафилаксию. О пенициллине как причине смертельных побочных реакций при применении лекарственных средств (ПРЛС) сообщают в 75% случаев смерти от ЛС. Однако в исследовании по изучению причин лекарственно-индуцированной анафилаксии в Великобритании было показано, что только 12 из 67 фатальных реакций вызваны антибиотиками: 6 из 12 обусловлены введением первой дозы цефалоспоринов, у четверых из этих больных ранее возникали реакции на применение пенициллинов.

Анафилактический шок – тяжелая, угрожающая жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом с опасными для жизни нарушениями дыхания и кровообращения, обычно связана с проявлениями на коже и слизистых оболочках.

Результаты 10 европейских исследований показывают частоту от 1,5 до 7,9 на 100 000 человеко-года [1]; исследования, проведенные в Великобритании, свидетельствуют об увеличении госпи-

тализаций с анафилаксией в течение последних двух десятилетий [1]. На основе трех европейских популяционных исследований, распространенность оценивается в 0,3% 95% ДИ 0,1-0,5 [1]. В целом, летальность в случаях анафилаксии составляет ниже 0,001% [1].

Основные триггеры анафилаксии включают пищевые продукты, лекарства и жалящих насекомых, а у 20% активатор невозможно идентифицировать. По данным ВНД, продукты питания являются наиболее частой причиной анафилаксии у детей, причем пыльцевая аллергия и астма являются важными факторами риска [1]. Лекарства и яд перепончатокрылых насекомых чаще вызывают анафилаксию у взрослых, чем у детей. В сравнении с мужчинами, у женщин обнаруживают более высокую частоту анафилаксии [1] в целом, а также повышенную чувствительность к растительной пище и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) в частности [1]. Медикаменты – наиболее распространенная причина анафилаксии у госпитализированных пациентов [1]. Миорелаксанты являются наиболее распространенными триггерами анафилаксии во время анестезии у взрослых пациентов, чаще у женщин [1].

Основными клиническими проявлениями анафилактического шока являются:

- нарушения гемодинамики;
- нарушение дыхания (одышка, бронхоспазм, удушье);
- нарушение деятельности ЖКТ (тошнота, рвота, понос);
- кожная сыпь (крапивница, отек Квинке, другие экзантемы).

Чаще медикаментозный анафилактический шок (МАШ) развивается на введение рентгенконтрастных диагностических препаратов, пенициллинов, витаминов группы В. При парентеральном введении препаратов МАШ развивается обычно мгновенно, при пероральном – через 30-60 минут. В связи с преимущественным включением тех или иных патогенетических механизмов течение МАШ может варьировать. Суще-

ствует типичная форма МАШ (55,4%), а также его варианты: гемодинамический (20%), асфиктический (11,5%), церебральный (8,1%) и абдоминальный (5%).

Анафилаксия является очень вероятной, если совпадают любые 3 из следующих критериев:

1. Острое начало (от нескольких минут до нескольких часов) поражение кожи, слизистой оболочки или кожи и слизистой оболочки одновременно (например, генерализованная крапивница, зуд, отек губ, языка, язычка).

И по меньшей мере один из следующих критериев:

а) дыхательная недостаточность (например, одышка, хрипы-бронхоспазм, стридор, снижение максимальной скорости выдоха, гипоксемия);

б) снижено АД или наблюдаются сопутствующие симптомы дисфункции целевых органов (например, гипотония, обморок, недержание мочи).

2. Два или больше из следующих критериев, которые имеют место сразу после контакта с вероятным аллергеном для этого пациента (от нескольких минут до нескольких часов):

а) поражение тканей кожи, слизистой оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, отек губ, языка, язычка);

б) дыхательная недостаточность (например, одышка, хрипы-бронхоспазм, стридор, снижение максимальной скорости выдоха, гипоксемия);

в) снижено АД или наблюдаются сопутствующие симптомы дисфункции целевых органов (например, гипотония, обморок, недержание мочи);

г) стойкие желудочно-кишечные симптомы (например, спастическая абдоминальная боль, рвота).

3. Снижено АД после влияния известного аллергена для этого пациента (от нескольких минут до нескольких часов):

а) младенцы и дети: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста) или более 30%-ое снижение систолического артериального давления*;

б) взрослые: систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или снижение более

* Низкое систолическое артериальное давление для детей определяется как менее 70 мм рт. ст. для детей от 1 месяца до 1 года; менее чем ((70 мм рт. ст. + [2 * возраст]) для детей от 1 до 10 лет; менее 90 мм рт.ст. для детей от 11 до 17 лет.

чем на 30% по сравнению с базовым давлением человека [2].

Факторы риска развития анафилаксии включают индивидуальные факторы, связанные с пациентом, а также внешние обстоятельства (табл. 1).

Терапия при анафилактическом шоке

Начальные действия:

- оценка дыхания и проходимости дыхательных путей;
- измерение АД, пульса;
- оценка сознания;
- уложить пациента на спину, поднять ноги.

Первая линия лечения:

- адреналин следует вводить внутримышечно в середину внешней части бедра в дозе 0,01 мл/кг массы тела к максимальной суммарной дозе 0,5 мл. Дозу можно повторить после 5-минутного интервала.

Вторая линия лечения:

- удаление триггера и вызов службы скорой медицинской помощи или реанимационной бригады больницы;
- пациента следует положить на спину с поднятыми нижними конечностями, если наблюдается нестабильность кровообращения, перевести в сидячую позицию, если наблюдается дыхательная недостаточность или положение на боку, если пациент потерял сознание;
- всем пациентам с анафилаксией следует вводить высокую концентрацию кислорода через маску;
- внутривенные жидкости должны быть введены пациентам с сердечно-сосудистой нестабильностью (кристаллоиды в болюсах 20 мл / кг);
- ингаляционные β -2-агонисты короткого действия могут дополнительно быть введены для устранения симптомов бронхоспазма у пациентов с анафилаксией.

Третья линия лечения:

- H_1 и H_2 -антигистаминные препараты
- глюкокортикостероиды
- глюкагон
- мониторинг и выписка.

Кожные реакции. Около 30% ПРЛС манифестируют кожными проявлениями, которые встречаются у 2-3% госпитализированных больных.

Острая крапивница проявляется в виде эритематозных волдырей, которые сохраняются в течение 2-12 ч. Иммунологически опосредствованные уртикарии в результате IgE-зависимых механизмов (I тип) развиваются рано, если этому предшествовало влияние причинного ЛС, но в редких случаях – в течение 7-14 дней после начала первого курса лечения.

Крапивница, обусловленная не-IgE-опосредствованными механизмами, которая возникает при применении,

Таблица 1. Риски и сопутствующие факторы анафилаксии

Факторы способа жизни	Индивидуальные факторы пациента	Предыдущее состояние здоровья
<ul style="list-style-type: none"> - Физические нагрузки - Алкоголь, наркотики - НПВП - Ингибиторы АПФ - β-блокаторы 	<ul style="list-style-type: none"> - Подростковый и пожилой возраст, пол - Инфекции - Менструальный цикл - Психогенный стресс 	<ul style="list-style-type: none"> - Астма и другие заболевания, зависящие от IgE - Сердечно-сосудистые заболевания - Мастоцитоз и/или увеличение базальной триптазы

например, ацетилсалициловой кислоты, НПВП, опиатов, ванкомицина или фторхинолонов, может развиться после первого приема препарата. Клинические реакции, опосредствованные Т-клетками (IV тип), могут протекать одинаково и чаще всего развиваются в результате влияния антибиотиков, противосудорожных, противотуберкулезных препаратов, ингибиторов АПФ и НПВП [3].

Так называемые токсические эритемы могут напоминать уртикарные волдыри, но в основе их лежит гиперчувствительность замедленного типа, опосредствованная Т-клетками. Ее проявления возникают на следующий день, а не через часы, и развиваются в течение 2-4 дней после начала приема причинного препарата. Макулопапулезные высыпания, которые также являются результатом Т-клеточного-опосредствованного механизма, характеризуются симметричностью и склонностью к слиянию, но не распространяются на ладони и подошвы [4]. Эти высыпания могут возникать у пациентов с хроническими вирусными инфекциями [5] и спонтанно регрессировать даже при продолжении использования виновного ЛС.

Синдром Лайелла (токсико-аллергический буллезный эпидермальный некролиз)

- Самая тяжелая форма ЛА.
- Чаще всего к его развитию приводят антибиотики, барбитураты, анальгетики и НПВП.

• Часто развитию предшествует острый инфекционный процесс, по поводу которого и назначался препарат, вызвавший синдром ЛА.

• Заболевание развивается через несколько часов-дней после приема препарата

• Продромальный период в виде лихорадки, слабости, головной боли и миалгии, гиперестезии кожи, зуда конъюнктивы

• Гипертермия до 39-40°C, появляется сыпь пятнистого и/или петехиального характера, могут быть уртикарии или пузыри

• Нередко первые высыпания возникают на слизистых оболочках рта,

носа, гениталий, иногда – глаз. На протяжении нескольких дней развивается эритродермия, на фоне которой начинается отслойка эпидермиса с образованием эрозий.

- Положительный симптом Никольского
- Резко выражена боль в местах высыпаний и эрозий
- Состояние прогрессивно ухудшается, возникают симптомы обезвоживания
- Течение болезни напоминает ожоговую болезнь (симптом обожженной кожи)
- Поражение слизистых характерно в 90%

• Прогноз зависит от распространенности некрозов

• Летальность достигает 30%

Синдром Стивенса-Джонсона

• Наиболее тяжелая форма буллезной полиморфной экссудативной эритемы, при которой наряду с поражением кожи наблюдается поражение слизистых, как минимум 2 органов.

• Причина – НПВС, сульфаниламиды, пенициллины, антиконвульсанты.

Клиника

- Острое начало.
- Высокая лихорадка.
- Артралгии.
- Иногда гриппоподобный синдром в продромальном периоде.

• Поражение слизистых в виде пузырей, эрозий с белесоватым налетом или покрытых геморрагическими корками.

• Поражение глаз в виде катарального или гнойного кератоконъюнктивита .

• В 1/2 случаев – поражение слизистой мочеполовой системы.

• Редко бронхолиты, колиты, проктиты.

Лечение

Рекомендуется прекращение приема подозреваемого препарата, так как досрочная его отмена связана со снижением риска несчастных случаев. Симптоматическое лечение включает в себя системные кортикостероиды и антигистаминные препараты. Пациенты с синдромом Лайелла и синдромом Стивенса-Джонсона должны лечиться в отделениях интенсивной терапии согласно типовым принципам лечения

ожогов. Специфическое фармакологическое лечение отсутствует, а применение кортикостероидов, плазмафереза, внутривенных иммуноглобулинов или иммуносупрессивных препаратов остается спорным. В последнее время сообщается об анти-ФНО- α терапии и лечении инфликсимабом как альтернативной терапии токсического эпидермального некролиза.

Тип II реакций включает пузырчатку и пемфигоид-аутоимунные заболевания с образованием волдырей, при которых аутоантитела направлены на конкретные антигенные структуры межклеточных контактов в эпидермисе (пузырчатка) или дермоэпидермальной базальной мембраны (пемфигоид). Пурпура / точечные высыпания могут свидетельствовать о развитии васкулита (тип III гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу) и необходимости дальнейших исследований, включая определение количества тромбоцитов, функции почек, С3/С4-уровней, ANA, может понадобиться биопсия кожи. В некоторых случаях кожные реакции появляются в результате введения препарата, хотя в дальнейшем тот же препарат может нормально переноситься [45]. Например, высокая частота высыпаний описана у пациентов, которые страдали мононуклеозом и получали лечение амоксициллин/ампициллин, также кожные реакции чаще встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получали ко-тримоксазол.

Это говорит о том, что для некоторых ЛС наличие системной вирусной инфекции, обусловленной герпесвируса-

ми (вирус Эпштейна-Барра) или ВИЧ, может выступать в качестве кофактора развития НЛР. Не известно, являются ли триггером ПРЛС продукты питания и физические нагрузки.

Респираторные инфекции. Участие дыхательных путей в лекарственно-индуцированной анафилаксии может проявляться в виде отека гортани, приводящего к обструкции верхних дыхательных путей, или бронхов либо обоих отделов отделов респираторного тракта. Одна треть всех приобретенных ангиоотечек у пациентов вызвана использованием АПФ.

Ингибиторы АПФ обуславливают возникновение ангионевротического отека, вероятно, в результате снижения ингибирования брадикинина. Астма и ринит у восприимчивых лиц может быть результатом приема ацетилсалициловой кислоты / НПВП, которые обуславливают ингибирование циклооксигеназы-1. Кашель чаще всего является следствием лечения ингибиторами АПФ и более характерен для женщин. Легочная эозинофилия характеризуется лихорадкой, сыпью, эозинофилией периферической крови и легочными инфильтратами, обнаруживаемыми на рентгенограмме грудной клетки как переходные тени. Её причиной может быть целый ряд препаратов, таких как НПВП, пенициллин, миноциклин, нитрофурантоин и сульфасалазин. В основе патогенеза пневмонии, альвеолита и легочного фиброза может лежать ЛА. Интерстициальные заболевания легких с вовлечением плевры должны насторожить врача в отношении возможной медикаментозной причины.

Другие реакции. Гепатит могут вызывать многие препараты, например, противотуберкулезные средства, фенотиазипам, карбамазепин или индометацин. Иммуный гепатоцеллюлярный некроз был описан при применении метилдопы, галотана, аллопуринола, изониазида и солей золота [6, 7]. Интерстициальная нефропатия может возникнуть в результате применения β -лактамных антибиотиков, ингибиторов протонной помпы [8], сульфаниламидов и НПВП. Гемолитическая анемия может быть вызвана приемом пенициллина и метилдопы, тромбоцитопения – гепарином, хинином, сульфаниламидами, тиазидами и солями золота; нейтропения – пенициллином, противосудорожными препаратами, тиюрацилами и солями золота. Синдром медикаментозной гиперчувствительности, DRESS синдром, может быть следствием терапии противосудорожными препаратами и приводить к опасным для жизни реакциям с симптомами лихорадки, лимфаденопатии, гепатита, нефрита, ангиоотека и эозинофилии [5, 9]. DRESS-синдром может быть также вызван дапсоном, миноциклином, сульфасалазином, стронция ранелатом и аллопуринолом. Недавно описанным осложнением является реактивация вирусов герпеса (HHV – 6, HHV – 7), вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса [10, 11]. Подтверждение вирусной реактивации осуществляется при анализе крови методом ПЦР для конкретных вирусов.

Список літературних джерел знаходиться в редакції.



Зараз на мені свіженький сухенький підгузник. Мама каже, що я один здатен підтримувати цілу підгузникову промисловість!

Дурнуваті підгузники

Не хочу, аби мене вважали експертом у будь-якій царині, бо не маю ще досить досвіду, але — вибачте, будь ласка, що таке кажу, — на мою думку, дуже багато часу витрачається на перевірювання моєї дупці, коли ото лежу на повивальному столику. Підгузники — ось у чому причина! Здається, цьому ніколи не буде кінця! Звичайно, те, що вони підтримують сухість там, де частенько буває мокро, дуже добре. Проте має бути якийсь інший спосіб. Мій тато теж так вважає. Він ніколи не досягне великих успіхів у зміні підгузників. Учора ввечері, коли тато намагався впоратися з великою купою у моєму підгузнику, та купа невдовзі опинилася на моїй дупці, на животі, на спині — одне слово, все було геть розмазане. Тато здався і покликав на поміч маму, а тоді цілком слушно сказав: «Ясна річ, висадка людей на Місяці — велике досягнення. Але я не повірю у поступ доти, доки не винайдуть дитину, після якої підгузники залишатимуться чистими й сухими».