

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК, ПАТОГЕНЕЗ, ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и
трансфузиологии ФПК и ПП УГМУ

Кузьмин В.В.

Анафилактический шок —

аллергическая реакция немедленного типа, возникающая при повторном введении в организм аллергена. Характеризуется быстроразвивающимися преимущественно общими проявлениями: снижением АД и температуры тела, нарушением функции ЦНС, повышением проницаемости сосудов и спазмом гладкомышечных органов.

Анафилактический шок

Термин «анафилаксия» ввели Portier, Richet, 1902

В США 21 случай на 100000 человек в год

Женщины в 2 раза чаще

Летальность 0,65%

Возраст 17-75 лет

37-53% имеет аллергический анамнез

ЭТИОЛОГИЯ

- Лекарственные препараты
- Пищевые продукты
- Укусы насекомых, шерсть животных
- Бытовая и промышленная химия



Этиология анафилаксии



- **Пищевые продукты** (бананы, свекла, гречневая крупа, чай ромашки, цитрусовые, коровье молоко, яичный белок, рыба, киви, горчица, фасоль, картофель, арахис, миндаль, фисташки, кешью, семена подсолнечника, просо)
- **Яды насекомых и слюна животных**
- **Антибиотики** (амфотерицин В, цефалоспорины, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, нитрофураны, пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, ванкомицин)
- **Нестероидные противовоспалительные средства**
- **Латекс**
- **Рентгеноконтрастные средства**
- **Препараты крови** (криопреципитат, иммуноглобулин, плазма, цельная кровь)
- **Плазмозаменители** (реополиглюкин)
- **Лекарства** (миорелаксанты, кортикотропин, декстраны, опиаты, фолиевая кислота, инсулин, манит, прогестерон, протамина сульфат, трипсин, вакцины)

Клинические примеры

- У 2 больных **не соблюден необходимый срок наблюдения** за пациентом после парентерального введения лекарства (30 мин.) - больные оставлены без медицинского наблюдения сразу после инъекции, что привело к поздней диагностике шока и к задержке терапии. У одной из больных, 5-летней девочки, сразу после введения лидокаина у стоматолога появилась вялость, девочка не могла стоять на ногах, мать расценила ее состояние как сонливость и уложила ее спать и только через 20 мин., когда у девочки появился генерализованный цианоз, а затем клонико-тонические судороги, мать обратилась за медицинской помощью.
- Второй больной (взрослая пациентка) был введен бициллин-3 и больная сразу после инъекции пошла домой. Через несколько минут после инъекции у больной появилась гиперемия кожных покровов, крапивница, отеки Квинке, кашель, одышка, головокружение, страх смерти. Больная возвратилась в поликлинику и была госпитализирована в отделение реанимации в тяжелом состоянии.

Клинические примеры (продолжение)

- У 2-х взрослых пациентов не собран аллергоанамнез. В анамнезе у больного был анафилактический шок на введение новокаина при лечении зубов. Повторно шок развился при введении новокаина при удалении татуировок.
- У пациентки была аллергическая реакция на введение анальгина. Больной после гинекологической операции назначен анальгин с димедролом. После в/м введения анальгина у больной развился анафилактический шок.

Клинические примеры (продолжение)

Крове- и плазмозаменители **не рекомендуется вводить лицам с аллергическими заболеваниями** из-за способности этих веществ вызывать псевдоаллергические реакции, обусловленные активацией системы комплемента.

У девочки с тяжелым нейродермитом, получавшей плазмаферез, вводились плазмозаменители (Реополиглюкин) с целью профилактики гипотонии, что привело к развитию молниеносного шока, приведшего к летальному исходу, несмотря на своевременную и высококвалифицированную медицинскую помощь

Клинические примеры (продолжение)

Крове- и плазмозаменители **не рекомендуется вводить лицам с аллергическими заболеваниями** из-за способности этих веществ вызывать псевдоаллергические реакции, обусловленные активацией системы комплемента.

У девочки с тяжелым нейродермитом, получавшей плазмаферез, вводились плазмозаменители (Реополи-глюкин) с целью профилактики гипотонии, что привело к развитию молниеносного шока, приведшего к летальному исходу, несмотря на своевременную и высококвалифицированную медицинскую помощь

Клинические примеры (продолжение)

Развитие псевдоаллергической реакции при смешивании в одном флаконе медикаментов или неразрешенном в/в введении лекарственного препарата.

У пациентки 28 лет острым панкреатитом проводилась инфузионная терапия спазмолитиками. Медицинская сестра дополнительно ввела во флакон кетанов. Через 10 минут клиника возбуждения, делирия с последующим оглушением и комой. На МРТ тотальная ишемия головного мозга. Больная погибла на 6 сутки от полиорганной недостаточности. П/а диагноз (основной): анафилактический шок.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- острой сердечно-сосудистой недостаточности,
- инфаркта миокарда,
- эпилепсии,
- апоплексия яичников,
- солнечных и тепловых ударов,
- синокаротидных обмороков

Лекарства имеющие общую детерминанту

- пенициллин (природные, полусинтетические – оксациллин, карбенициллин, цефалоспорины), общей детерминантой для них является **бета-лактамное кольцо**. Если у больного положительная аллергическая реакция на природные пенициллины, то ему нельзя назначать бета-лактамы (цепорин и др)
- новокаин и парааминосалициловая кислота имеют общую детерминанту – **анилин (фениламин)**
- пероральные гипогликемические препараты (бутамид, букарбан, хлорпропамид), диуретики тиазидовые (гипотиазид, фуросемид), ингибиторы карбангидразы (диакарб) имеют общую детерминанту – **бензол-сульфонамидную группу**.
- нейролептики (аминазин), противогистаминные (дипразин, пипольфен), метиленовый синий, антидепрессанты (фторацизин), коронарорасширяющие (хлорацизин, нанахлозин), антиаритмические (этмозин) и др. имеют общую детерминанту – **фенотиазеновую группу**
- йод натрия или калия, р-р Люголя, йодсодержащие контрастные препараты – **йод**.

Распространенность
анафилактических реакций
составляет 1 на 5000-25000
анестезий



Частота развития анафилактического шока

Препараты	Частота, %
Миорелаксанты (векурониум, атракуриум, сукцинилхолин, панкурониум, рокурониум, мивакуроний, галламин)	61,6
Латекс	16,6
Антибактериальные препараты	8,3
Снотворные	5,1
Коллоидные растворы	3,1
Опиаты	2,7
Другие (протамина сульфат, аprotинин, местные анестетики)	2,6

ТИПЫ АНАФИЛАКТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

I ТИП	<p>Немедленного типа. Включает 2 подвида:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Реагиновый, связанный с выработкой антител IgE-класса и лежащий в основе атопических заболеваний;2) Анафилактический, обусловленный в основном IgG₄-антителами и наблюдающийся при анафилактическом шоке.
II ТИП	<p>Цитотоксический. Связан с образованием IgG (кроме IgG₄)- и IgM-антител к детерминантам, имеющимся на собственных клетках. Гематологические заболевания (например, аутоиммунная гемолитическая анемия). Миастения и др.</p>
III тип	<p>Иммунокомплексный. Связан с образованием комплексов аллергенов и аутоаллергенов с IgG- или IgM-антителами и с повреждающим действием этих комплексов на ткани организма. Анафилактический шок. Сывороточная болезнь. Феномен Артюса.</p>
IV ТИП	<p>Клеточно-опосредованный (другое название - гиперчувствительность замедленного типа, ГЗТ), связан с образованием сенсibilизированных лимфоцитов (Т-эффекторов). Аллергический контактный дерматит. Реакция отторжения трансплантата и др.</p>

Стадии патогенез анафилактического шока

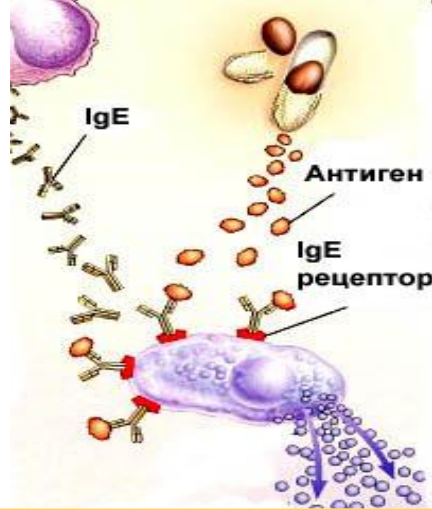
- **ИММУННАЯ СТАДИЯ** (на территории шоковых органов происходит реакция антиген-антитело. Реакция эта строго специфична и вызывается только введением специфического аллергена)
- **ПАТОХИМИЧЕСКАЯ СТАДИЯ** (в результате образования комплекса антиген-антитело высвобождается до 20 биологических активных веществ (гистамин, гепарин, серотонин, кинин) . Реакция неспецифична)
- **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ** (проявляется патогенетическим действием БАВ на различных органах и тканях)



Рис. Схема развития истинной анафилактической реакции.



Рис. Схема развития анафилактической реакции.



Комплекс антиген-антитело



Клетки мишени I порядка
Тучная клетка, базофил,
тромбоцит, лимфоцит

Ранее образованные медиаторы:

- Гистамин, серотонин, триптаза, протеогликаны, хемотактические факторы (эозинофилов, нейтрофилов)

Вновь образованные медиаторы:

- Лейкотриены C₄, B₄, D₄, E₄
- Простагландины D₂, F_{2α}, TxA₂
- ФАТ
- Аденозин
- Брадикинин
- Цитокины: IL4, IL5, IL6, IL13, TNF-α

Клетки мишени II порядка :

Гладкие мышцы сосудов, миокарда, бронхов, матки тромбоциты, секреторные клетки, эндотелий сосудов

Медиаторы анафилаксии

Снижение
тонуса сосудов

Нарушение
проницаемости
сосудов

Снижение
контракtilьности
миокарда

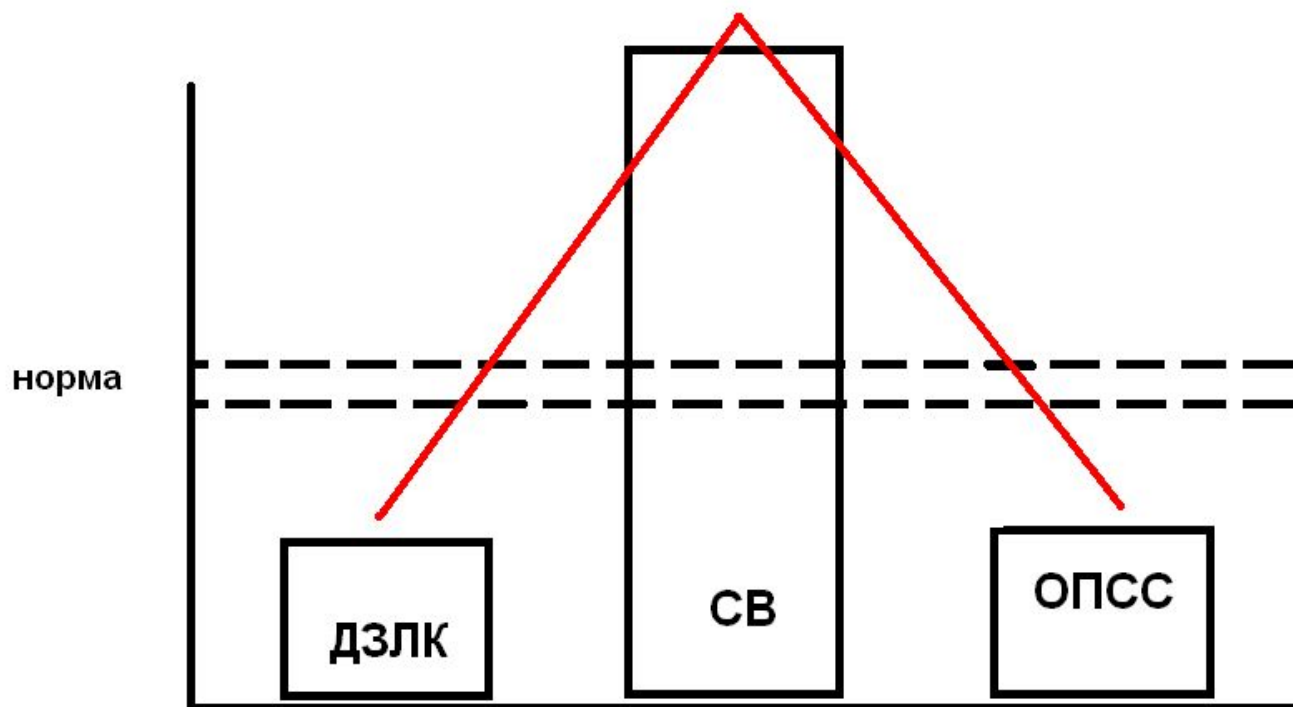
Снижение
венозного
возврата

Гиповолемия

Снижение
УО

Снижение АД

Дистрибутивный шок



Гемодинамика и данные физикального исследования

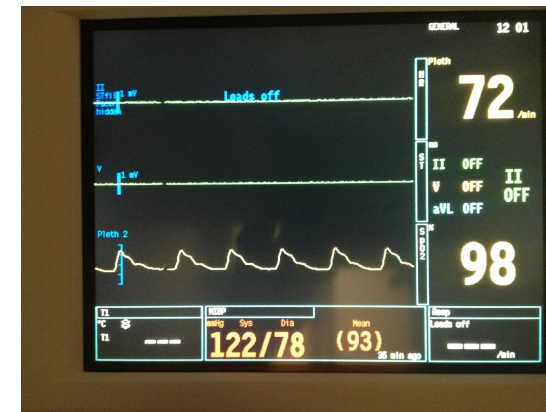
- Низкое ЦВД
- Низкое ДЗЛА
- Повышенный сердечный выброс
- Низкое ОПСС
- Набухания шейных вен нет, конечности теплые, наполнение капилляров ногтевого ложа нормальное.

Варианты анафилактического шока

- **Кардиально-сосудистый вариант** (гемодинамический) : бледность или «горящая» кожа, коллапс, тахикардия, аритмии, гипергидроз
- **Асфиксический** (астматический) : кашель, экспираторная одышка, тотальный бронхоспазм, отёк лёгких
- **Церебральный** : очаговая неврологическая и общемозговая симптоматика (беспокойство, потеря сознания, судороги)
- **Абдоминальный** : спастическая разлитая боль в животе, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные кровотечения
- **Смешанный**

Частота сердечных сокращений и артериальное давление

- Пульсовое артериальное давление (систолическое – диастолическое давление)
 - Низкое ПД – гиповолемия/вазоконстрикция
 - Высокое ПД – гиперволемия/вазодилатация
 - (при условии отсутствия у пациента нарушений работы аортального клапана)
- Анализ пульсовой волны (кривая инвазивного давления, плетизмография и т.д.)
 - Узкая пульсовая волна - гиповолемия/вазоконстрикция
 - Широкая пульсовая волна – гиперволемия/вазодилатация



Клинические проявления анафилаксии

Системы органов	Клинические проявления
Кровообращение	Артериальная гипотония, тахикардия, аритмия
Дыхание	Бронхоспазм, кашель, одышка, отек легких, отек гортани, гипоксия
Кожа	Крапивница, уртикарии, зуд, отек лица



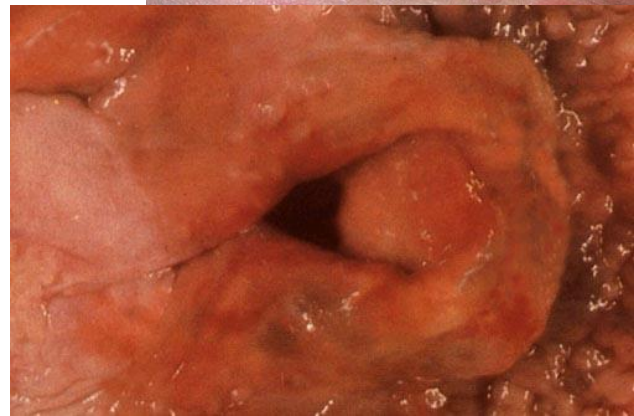
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНАФИЛАКСИИ

МЕСТНЫЕ:

- Сыпь
- Уртикарии
- Отек

СИСТЕМНЫЕ:

- Бронхоспазм
- Сердечная недостаточность
- ШОК
- ОРДС
- ДВС-синдром
- Гемолиз
- Рвота, диарея



Частота клинических проявлений

- Сердечно-сосудистый коллапс (88%)
- Эритема (45%)
- Бронхоспазм (36%)
- Сосудистый отек (24%)
- Сыпь (13%)
- Уртикарии (8,5%)

<i>Симптомы</i>	<i>Частота (%)</i>
Крапивница, ангиоEDEMA	88
Одышка, хрипы	47
Головокружение, обморок, гипотония	33
Тошнота, рвота, диарея,	30
Гиперемия	46
Отек верхних дыхательных путей	56
Головная боль	15
Заложенность носа	16
Загрудинная боль	6
Кожный зуд без сыпи	4.5
Судороги	1.5

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕТИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА

- При легком течении анафилактического шока наблюдается короткий продромальный период 5-10 мин, который характеризуется появлением зуда, уртикарной сыпи, гиперемии кожи, отеком Квинке, отеком гортани с осиплостью голоса вплоть до афонии. Больные успевают пожаловаться на боль в грудной клетке, головокружение, нехватку воздуха, ухудшение зрения, онемение пальцев, языка, губ, болей в животе, поясничной области. Объективно: бледность кожных покровов, цианоз, пульс нитевидный, бронхоспазм с дистанционными свистящими хрипами, рвота, жидкий стул. АД 60\30 - 50\0 мм.рт.ст. тоны сердца едва прослушиваются, экстрасистолы.
- При средней тяжести отмечаются определенные симптомы предвестники: слабость, беспокойство, страх, головокружение, боли в сердце, рвота, изжога, удушье, крапивница, отек Квинке, судороги. Вслед за этим – потеря сознания, холодный липкий пот, кожа бледная, цианоз, зрачки расширены, пульс нитевидный, аритмичный, АД не определяется, тонические и клонические судороги, носовые, маточные и желудочковые кровотечения, за счет активации фибринолиза и выброса гепарина тучными клетками.
- Тяжелое течение характеризуется отсутствием продромального синдрома, внезапной потерей сознания, судорогами и смертью

Лечение анафилактической реакции

Пациенты с анафилактической реакцией в любом случае должны получить как минимум следующее:

1. Осознание, что пациент серьезно болен.
2. **Ранний вызов специализированной помощи (реанимационной бригады).**
3. Начальное обследование и лечение, основанное на подходе ABCDE.
4. Введение **адреналина** если подтверждена анафилаксия.
5. Обследование и наблюдение у специалиста-аллерголога.

Все пациенты должны быть помещены в удобное положение. Нужно предусмотреть следующие факторы:

- Пациенты с нарушением проходимости дыхательных путей и проблемами с дыханием могут предпочесть сидячее положение, поскольку так легче дышать.
- Положение лежа на спине с или без возвышения ног полезно для пациентов со сниженным давлением (проблемы с кровообращением). Если пациент чувствует слабость, не сажайте и не поддерживайте его - это может вызвать остановку сердца (ортостатический коллапс).
- Пациенты, которые дышат и находятся без сознания, должны быть уложены на бок (безопасное положение, «поза восстановления»).



Удаление триггерного механизма, если возможно

- Прекратите введение любого лекарственного средства, подозреваемого в пуске анафилактической реакции (например, прекратите внутривенную инфузию раствора желатина или антибиотика).
- Удалите жало после укуса пчелы. Раннее удаление более важно, чем метод удаления.
- После анафилаксии, вызванной пищей, не рекомендуются попытки вызвать у пациента рвоту.
- Не задерживайте специфическое лечение, если удаление триггерного механизма невозможно.

Клиническая смерть после анафилактической реакции

- Немедленно начните сердечно-легочную реанимацию (СЛР), и следуйте данным руководящим принципам. Реанимирующий персонал должен гарантировать, что при оказании помощи используется принцип опережающего жизнеобеспечения (ALS) – это важно. Используйте дозы адреналина, рекомендуемого в руководящих принципах ALS.
- Внутримышечный путь ведения адреналина **после остановки** сердца не рекомендуется

***Адреналин - самый важный препарат в
лечении анафилактической реакции!***
Он является препаратом выбора* при
лечении анафилаксии.

Если не специалист и нет венозного доступа ...

- Внутримышечный путь введения адреналина является лучшим при лечении большинства анафилактических реакций.
- В/м путь обладает несколькими преимуществами:
 - Не требует внутривенного доступа,
 - В/м путь легче выполним.

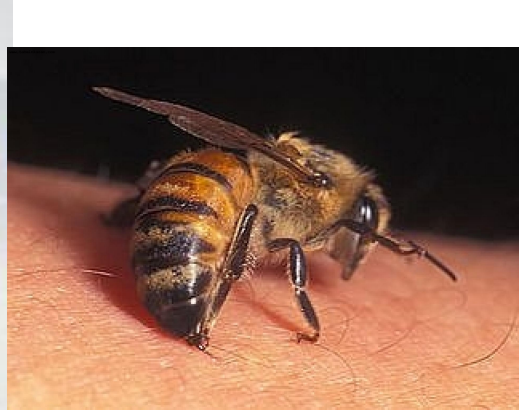
Адреналин

Адреналин (*вводят в/м*), дозы адреналина 1:1000 или 0.1% (повторять через 5 минут, если нет улучшения)

- Взрослый в/м по 500 мкг (0.5 мл)
- Ребенок старше 12 лет: в/м по 500 мкг (0.5 мл)
- Ребенок 6 - 12 лет: в/м по 300 мкг (0.3 мл)
- Ребенок младше 6 лет: в/м по 150 мкг (0.15 мл)

Адреналин в/в вводится только опытными специалистами (титровать):

- Взрослые 50 мкг (0.5 мл 0.1% раствора развести до 10 мл и вводить по 1 мл)
- дети 1 мкг/кг





ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА : Специализированное лечение

1. Прекратить поступление аллергена
2. 100% кислород
3. Поднять ноги больного
4. Проподимость дыхательных путей
5. Венозный доступ
6. Адреналин в/в
7. Инфузия жидкости
8. Катетеризация мочевого пузыря

В экстренных случаях лабораторная диагностика не дает информации

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

- Адреналин, допмин, норадреналин
- Глюкокортикоиды
- Антигистаминные препараты (блокаторы H_1 и H_2 -гистаминовых рецепторов)
- Инфузионная терапия
- Ксантины (эуфиллин)

АДРЕНАЛИНА : эффект

- Восстановление перфузионного АД за счет повышения сердечного выброса
- Бронхорасширяющий эффект
- Стабилизация α_2 -адренорецепторов тромбоцитов

Стероиды (после реанимации)

Кортикостероиды могут помочь предотвратить или сократить время течения длительных реакций. При астме раннее назначение кортикостероидов полезно и у взрослых и у детей. Свидетельств, рекомендующих оптимальную дозу гидрокортизона при анафилаксии, немного.

ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОРТИКОИДОВ ПРИ АЛЛЕРГИИ

Клетки-мишени	Действие ГКС
Т-лимфоциты	Торможение пролиферации и секреции цитокинов
Макрофаги	Торможение продукции и секреции цитокинов, арахидонатов
Тучные клетки	Уменьшение числа клеток
Эозинофилы	Торможение продукции и секреции медиаторов, уменьшение числа клеток
Эндотелий	Торможение повышенной проницаемости
Эпителиальные клетки	Торможение продукции и секреции цитокинов, арахидонатов
Гладкомышечные клетки	Повышение экспрессии бета-рецепторов
Слизистые железы	Торможение секреции

Антигистаминные препараты (после реанимации)

- Антигистаминные препараты - терапия второй линии при лечении анафилактической реакции.
- Свидетельств, поддерживающих их использование недостаточно, но существуют логические причины для их использования.
- Антигистамины (H₁ – антигистаминные : супрастин, тавегил) могут помочь в уменьшении вазодилатации и бронхоспазма, вызванных гистамином. Они, возможно, не помогают при реакциях, частично зависящих от других медиаторов, но у них есть достоинство - безопасность.
- При использовании в монорежиме, они вряд ли помогут при истинной анафилактической реакции.

Антигистаминные препараты

- H_1 -антагонисты 1-го поколения обладающие заметным седативным эффектом (*димедрол, диазолин, тавегил, супрастин, пипольфен, перитол, фенкарол*);
- H_1 -антагонисты 2-го поколения не дающие седативного эффекта в рекомендуемой терапевтической дозе, однако при увеличении дозы проявляющие седативный эффект (*трексил, гисманал, кларитин, семпрекс, зиртек, кестин*);
- H_1 -антагонисты 3-го поколения, не вызывающие признаков седации и при превышении терапевтической дозы (*фексофенадин – телфаст, норастемизол, дескарбоэтоксилоратадин, хлорфенирамин*)

- ГКС при анафилактическом шоке имеют ограниченное значение - не предупреждает его и мало эффективны при его развитии.
- Фармакологический эффект его сильно запаздывает и развивается через 2 часа после введения. К этому времени шок либо купируется, либо больной погибает.
- Рекомендуется только в качестве дополнительной терапии к адреналину"

ОБСЛЕДОВАНИЕ : мониторинг

- АД (!), ЭКГ (!), пульсоксиметрия (!!!)
- ОАК, ОАМ
- КОС, газы крови
- Диурез
- КТГ плода или УЗИ (акушерство).

ПОКАЗАНИЯ К ИВЛ ПРИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

- отек гортани и трахеи с нарушением проходимости дыхательных путей;
- некупируемая артериальная гипотония;
- нарушения сознания;
- стойкий бронхоспазм;
- отек легких;
- развитие коагулопатического кровотечения.

Медикаментозная терапия

- **Адреналин 0,01%-ный (1:10000)** по 0,5-1 мл внутривенно дробно по 100 мкг/мин пока не восстановится АД и не исчезнет бронхоспазма. Адреналин вводится также подкожно в месте внедрения аллергена (или в месте укуса) в дозе 0,5 мл 0,1%-ного раствора. ^А
- При явлениях бронхоспазма - **β_2 -адреномиметики** через небулайзер: фенотерол, сальбутамол, алуцент, бриканил или эуфиллин 240-480 мг в/в кап. ^А
- **Солевые растворы** в объеме 500-1500 мл, дети – 20 мл/кг. ^А
- **Мембраностабилизаторы** в/в преднизолон : по 90-120 мг (до 200 мг) - взрослым, 100 мг – ребёнок старше 12 лет, 50 мг – ребёнок 6-12 лет, 25 мг – ребёнок младше 6 лет, повторно через 4 ч. ^Б
- **Антигистаминные препараты:** димедрол 40 мг (супрастин 60 мг, тавегил 6 мл). ^С

Другие препараты

- **Бронхолитические средства**

Клиника тяжелой анафилактической реакции и опасной для жизни астмы может быть сходной. Вместе с упомянутыми выше препаратами, проводите дальнейшую бронхолитическую терапию сальбутамолом (ингаляционно или в/в), аминофиллином (в/в) или магнезией (в/в).

- **Препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему**

Адреналин остается вазопрессором первой линии, для лечения анафилактических реакций. Существуют экспериментальные исследования, описывающие использование **других вазопрессоров и инотропов** (норадреналин, вазопрессин и глюкагон), когда начальные реанимационные мероприятия с использованием адреналина и инфузии жидкостей было безуспешным. **Используют эти препараты только специалисты** (например, отделения интенсивной терапии), имеющие опыт их использования. **Глюкагон** может быть полезен при лечении анафилактической реакции у пациента, получающего бета-блокаторы. У некоторых пациентов развивается тяжелая брадикардия после анафилактической реакции. Считается, что при ней помогает в/в введение **атропина**.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ

- Клиническое улучшение : нормализация сознания, нет клиники бронхоспазма и нарушения проходимости дыхательных путей вследствие отека, стабилизация гемодинамики и восстановление микроциркуляции
- АД сист. не менее 100 мм рт.ст., пульс $< 100 \text{ мин}^{-1}$, $\text{StO}_2 > 94\%$
- Диурез не менее 30 мл/ч.

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

- аллергический миокардит
- гепатит
- гломерулонефрит
- невриты
- диффузное поражение нервной системы
- вестибулопатии



КОНЕЦ

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!