

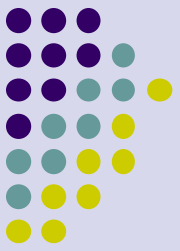
**Анафилаксия у детей.
Клиника. Диагностика.
Неотложная помощь.**

Зав. каф. факультетской педиатрии
ГБОУ ВПО «ЮУГМУ»

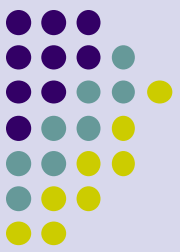
Д.м.н., заслуженный врач РФ

Федоров И.А

май 2016.



- World Allergy Organization anaphylaxis guidelines (WAO) **2012, 2013, 2015**. «Руководство по анафилаксии, всемирная организация по аллергологии»
- International consensus on anaphylaxis (ICON) **2014**. «Интернациональный консенсус по анафилаксии»
- Guidelines. European Academy of Allergy and Clinical Immunology **2014**. «Руководство. Европейская академия по аллергологии и клинической иммунологии»



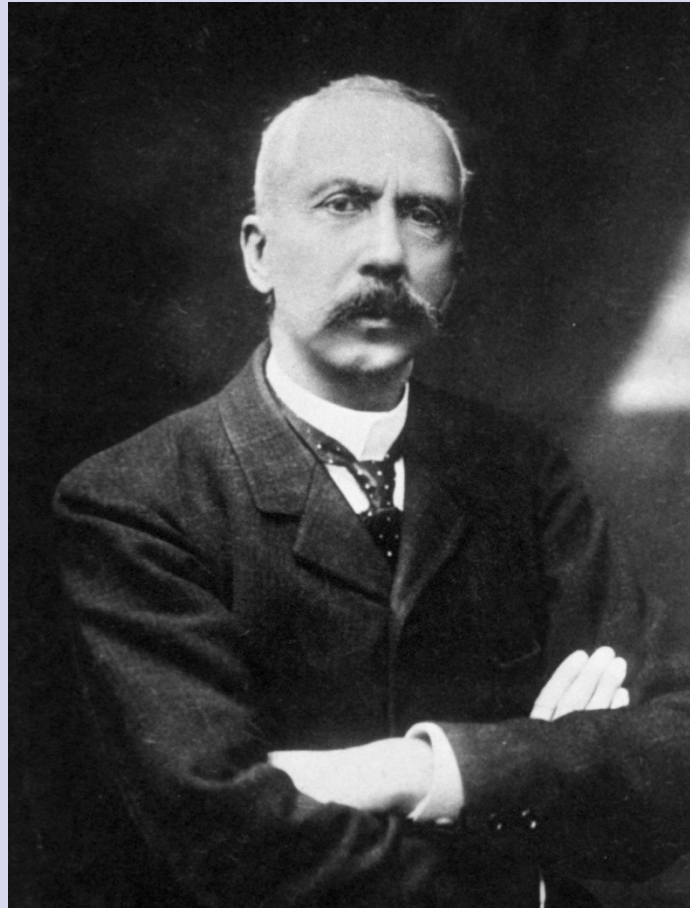
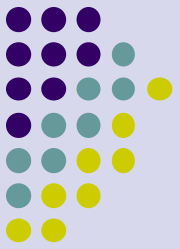
- В 2013 г. исполнилось 100 лет с момента присуждения Нобелевской премии по физиологии и медицине **Шарлю Рише** в знак признания его работ по анафилаксии. Вместе с **Полом Портье** он обнаружил феномен, получивший название «анафилаксия».
- Термин “анафилаксия” в переводе с греческого означает **отсутствие защиты, беззащитность.**

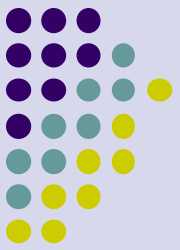
Шарль Робёр Ришэ.

Родился 26 августа 1850 г. в Париже, Франция.

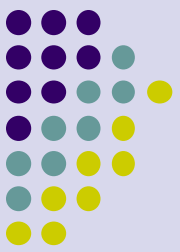
Умер 4 декабря 1935 г. в Париже.

**Лауреат Нобелевской премии по физиологии и
медицине 1913 года.**



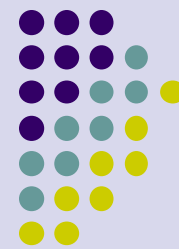


- **Высшая награда — Нобелевская премия**, в борьбе за которую в 1913 году Рише обошел и своего полутёзку Чарльза **Шеррингтона**, и так никогда и не получившего Нобелевскую премию **Августа фон Вассермана**, и описавшего один из симптомов анафилаксии **Генриха Квинке**..

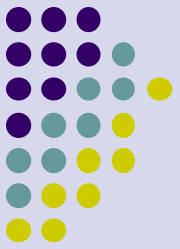


Анафилаксия?

- **Анафилаксия** - тяжелая, жизнеугрожающая (иногда фатальная) генерализованная или системная реакция гиперчувствительности к аллергенам (**тяжелая аллергическая реакция**).
- В дефиниции отсутствует **термин «шок»**, т.к. не все случаи анафилаксии протекают с клиникой шока!
- (Всемирная организация аллергологии и иммунологии и Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии).

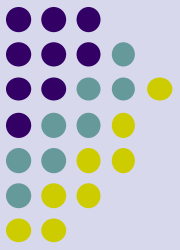


- **Анафилаксия** может приводить к смертельному исходу в результате обструкции верхних , нижних дыхательных путей или гипотензии (коллапс).
- Во всех формулировках подчеркиваются понятные всем клиницистам ключевые признаки анафилаксии – **скорость и тяжесть процесса.**
- Не снимаются с повестки вопросы **гиподиагностики** анафилаксии с неправильной интерпретацией клинических симптомов, а так же **проблемы в терапии.**



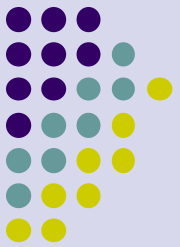
- **Постмортальные данные** : нет специфических макроскопических изменений. Это связано с быстротой процесса умирания. Находили обструкцию дыхательных путей, отек головного мозга и гортани, отек легких, гемorragии, (УК, 1999).
- **Гистология (20 случаев)**. Резко выраженная эозинофилия слизистой оболочки гортани. Выявляли эозинофильное воспаление бронхов и слущенный эпителий.
- В сыворотке крови повышение специфического IgG, повышение уровня триптазы.

Факторы риска для развития анафилаксии

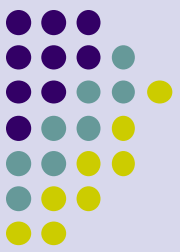


- Атопия
- Склонность к реализации иммунопатологических реакций первого типа
- Предшествующие острые аллергические реакции различной степени тяжести (крапивница, о.Квинке)
- Предшествующий эпизод анафилаксии
- Бронхиальная астма
- Мастоцитоз

Эпидемиологические данные

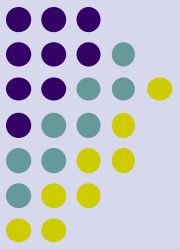


- По данным ряда крупных международных исследований **частота** эпизодов анафилаксии составляет от 30-950 случаев на 100 000 человек в год.
- Риск развития анафилаксии в течение жизни 50-200 эпизодов на 100 000 человек (**распространенность в популяции 2%-США, 3% Европа**).

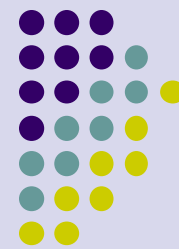


- От 2 до 4 эпизодов анафилаксии на 1000 обращений в целом на неотложную помощь (данные по Северной Америке, 2015).
- 500 летальных случаев в год (США).
- **Истинная распространенность анафилаксии в мире неизвестна!**

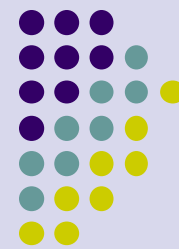
Код по международной классификации болезней МКБ-10



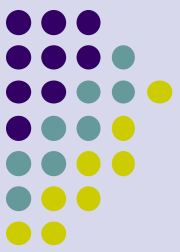
- T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу
- T78.2 Анафилактический шок неуточненный
- T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки
- T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство



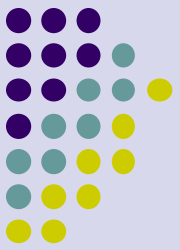
- Существует несоответствие между рекомендациями руководств и реализацией этих программ врачами многих стран.
- Исследование, проведенное в Австрии, Германии, Швейцарии (2114 случаев в **58 центрах**) выявило следующее: так например **стартовые препараты** при анафилаксии: адреналин в\в в 8% , адреналин в\м в 4% случаев, а\гистаминные в 50%, стероиды в 51% случаев **(2012)**.



- Анафилаксия на пищевые триггеры: препараты **первой линии** в 60.4% использовались кортикостероиды, антигистаминные (52.8%), адреналин (13.7%); на укусы насекомых адреналин 27.6% случаев **(2015)**.
- Анафилаксия с преобладанием респираторных симптомов –**адреналин** использовался в 27% случаев,
- Анафилаксия с преобладанием кардиоваскулярных симптомов –адреналин использовался в 73% **(2013)**.

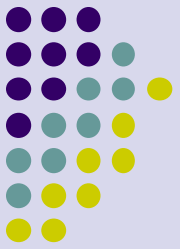


- Изучение лечения анафилактических реакций с позиций **рандомизации** затруднительно в связи с **этическими проблемами** (например, невозможно проводить **плацебо** контролируемые исследования).
- Тем не менее, несмотря на наличие множества брешей в **доказательной базе**, систематические обзоры, практический опыт, использование моделей животных и **мнения экспертов** помогают **формулировать руководства (консенсусы)** по этой тематике.

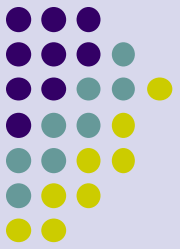


Клинические критерии диагностики (F.E. Simons, 2010). Да это анафилаксия!

- **Первый вариант:** Острое начало (от минут до нескольких часов после воздействия предполагаемого аллергена) с вовлечением кожных покровов, слизистых оболочек или и того и другого (**например**, генерализованная крапивница, зуд, гиперемия, отек губ, языка или небного язычка), а также наличие одного из следующих проявлений:
- **Острая дыхательная недостаточность** (кашель, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, инспираторный стридор, гипоксимия, падение пиковой скорости выдоха- PEF).
- **Снижение АД**, коллапс, синкоп.



- **Второй вариант:** после контакта с предположительным аллергеном в течение от нескольких минут до нескольких часов наличие **двух или более групп симптомов.**
- Вовлечение кожных покровов и слизистых оболочек (**например**, генерализованная крапивница, зуд, гиперимия, отек губ, языка или небного язычка).
- Дыхательная недостаточность (**например**, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, стридор, гипоксимия, снижение PEF).
- Снижение АД, коллапс, синкоп.
- Гастро-интестинальные симптомы (**например**, спастическая абдоминальная боль, рвота, диарея).



- **Третий вариант:** Снижение АД после контакта с предположительным аллергеном от нескольких минут до нескольких часов.
- Дети раннего возраста **чаще развивают ДН**, нежели гипотензию или шок. В этой возрастной группе частыми проявлениями шока на ранних стадиях является тахикардия, а не гипотензия.
- **Ключом к диагностике** анафилаксии являются внезапное начало, мультисистемные симптомы, их быстрое прогрессирование.

Низкое систолическое давление (в соответствии с возрастной нормой) или снижение систолического давления более чем на 30%.



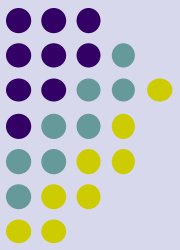
Параметры АД

(минимальный АД 3° перцентиль)

возраст	АД (мм/рт ст.)
0-1 месяц	60
1 месяц -1 год	70
>1 год	70 + (2 x возраст в годах)

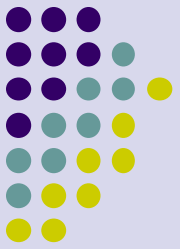
Диастолическое давление = приблизительно 2/3 от систолического давления

Манжетка должна закрыть 2/3 ширины предплечья

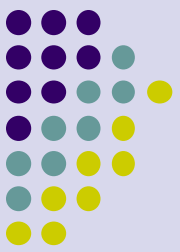


- Анафилаксия – **клинический диагноз.**
- Возможности лабораторной диагностики ограничены: уровень гистамина можно определять в первый час, уровень триптазы увеличивается через 30 минут от момента появления симптомов и регистрируется течение первых 24 часов.

Органы мишени.

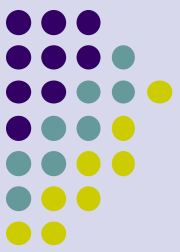


- Кожа (уртикарии и отек Квинке) задействованы в 90% эпизодов анафилаксии. **Но кожные проявления могут и отсутствовать!!!!**
- Респираторный тракт 70% эпизодов анафилаксии (**преимущественно верхние дыхательные пути**).
- ССС - 45% эпизодов анафилаксии
- ЦНС- 15% эпизодов анафилаксии
- ЖКТ- 30-45% эпизодов анафилаксии



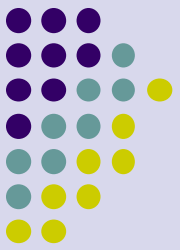
Бифазик реакция

- Развивается примерно от 1% до 23% от общего числа эпизодов анафилаксии (**низкая база доказательности**).
- Возникает в пределах 4-12 часов от первых симптомов и повторная реакция может быть даже **более тяжелой** чем первичный эпизод!
- **Причины:** отсроченное введение адреналина, недостаточная доза адреналина, отказ от **глюкокортикостероидов (2015)**.
- Неизвестные триггеры и гипотензия являются высоким риском по развитию отсроченной реакции..



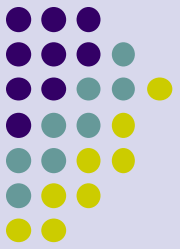
- Невозможно предсказать как быстро будет нарастать или уменьшаться симптоматика. У пациента может быть скудная симптоматика: головокружение, кашель, крапивница, но в течение нескольких минут тяжесть может стремительно нарасти и закончиться **фатально (ICON, 2014)**.

Особо настораживающие симптомы анафилаксии



- **бронхоспазм**, свистящее дыхание; персистирующий сухой кашель
- **нарушение проходимости верхних дыхательных путей** вследствие ангиотека гортани: (стридор, дисфония, **осиплость голоса**, афония, трудности речи);
- **гипотония**, часто сопровождающаяся изменением сознания, чувством страха или потерей сознания; головокружение, слабость, вялость, бледность.
- **гастроинтестинальные симптомы** (отек языка, отек язычка, острая боль в животе из-за спазмов кишечника, ассоциированная с рвотой и диареей);

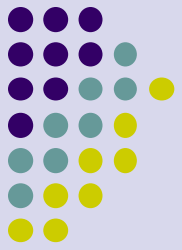
Триггеры анафилаксии

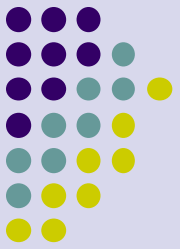


- **Пищевые продукты:** рыба, молоко, орехи, арахис, яйца птицы.
- **Медикаменты:** антибиотики, витамины группы В, местные анестетики, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества.
- **Укусы насекомых:** ос, пчел, шершней, муравьев, яд змей
- Компоненты и препараты крови
- Сыворотки, вакцины
- Латекс



- Данные 59 центров от 3333 случаях анафилаксии. Дети в возрасте до 18 лет составили 30%. Анафилаксия на пищу составила: дети против взрослых (**64% против 20%**), укусы насекомых (**20.2% против 48.2%**), лекарства (**4.8% против 22.4%**). Наиболее часто реакции в течение первых 30 мин (80.5%) в течение 4 часов на медикаменты (6.7%) (**2015**).

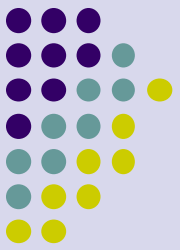




Дифференциальная диагностика

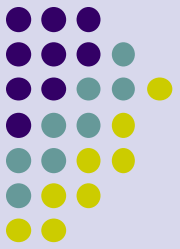
- Вазовагальный или нейрокардиогенный синкоп
- Системный мастоцитоз
- Панические атаки
- Кардиогенный шок
- Аспирация инородного тела
- Генерализованная крапивница
- Приступ бронхиальной астмы

В основе анафилаксии лежат иммуноопосредованные аллергические реакции.

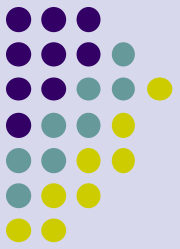


Немедленная иммунопатологическая реакция **первого типа**: IgE –зависимая реакция.

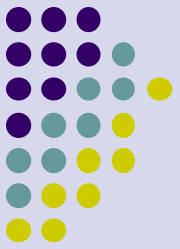
- Если задействованы **неиммунологические** механизмы, то используется термин «неаллергическая анафилаксия, прямая активация клеток , минуя иммунологическую стадию». Следует избегать термин «**анафилктоидная реакция**».
- **Терапия в целом не отличается!!!!**



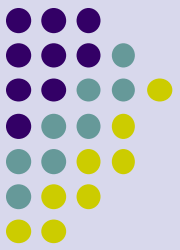
- **Неаллергическая анафилаксия** (прямое освобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов):
- лекарственные препараты (наркотические анальгетики);
- вирусные заболевания (простуда);
- действие солнечного света; холод, жар.
- физическая нагрузка;
- идиопатические;
- препараты, влияющие на метаболизм арахидоновой кислоты (аспирин, другие нестероидные противовоспалительные средства);



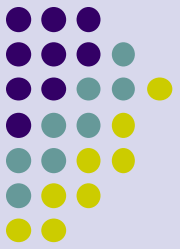
- Медиаторы (более 100) высвобождаются (результат активации и дегрануляции) преимущественно из двух видов клеток: **тучные и базофилы**, и делятся на две группы: **предшествующие в клетке** до ее активации и медиаторы, образующиеся в ходе активации клеток.
- Гистамин, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, нейтрофильный хемотоксический фактор, гепарин, химаза, триптаза, пероксидаза, серотонин.



- Лейкотриены, простагландин D₂, тромбоксан A₂, эндопероксиды, фактор, активирующий тромбоциты (PAF), базофильный колликреин анафилаксии.
- **Патогенетический механизм:** расширение сосудов, повышение проницаемости сосудов и выход жидкости во вне сосудистое пространство (**шок**), сокращение гладкой мускулатуры бронхов (**бронхоспазм**), отек слизистой оболочки гортани (**инспираторный стридор**).



- Скорость возникновения анафилактической реакции от нескольких секунд или минут до нескольких часов от начала контакта с аллергеном.
- **В развитии анафилаксии у больных с высокой степенью сенсibilизации ни доза, ни способ введения аллергена не играют решающей роли.**
- Однако, **большая доза препарата увеличивает тяжесть состояния.**



Основы выведения из анафилаксии!

Последовательность основных мероприятий

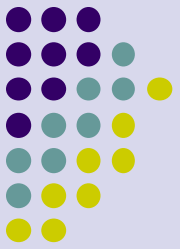


Оценка функции жизненно важных систем организма (оценка ABC и проведение ABC реанимационных мероприятий если таковые необходимы).

Если возможно, то блокирование поступления аллергенов (триггеров) в кровоток.

прекратить введение препарата: наложить жгут, если аллерген был введен в конечность. Обложить льдом место введения препарата. Место инъекции обколоть 0.1% раствором адреналина.

Противошоковое положение (приподнятые ноги, голова ниже ног)



Введение адреналина!!! (**уровень доказательности В**).
Кратность введения зависит от состояния ребенка 5-10 мин. в переднелатеральную поверхность бедра

Обеспечение оксигенации.

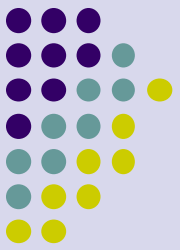
Сосудистый доступ в\в, в\к (при возможности несколько доступов) и **болюсное** (струйное) восполнение ОЦК через два катетера (**уровень доказательности В**).

Глюккортикостероиды (**степень доказательности С**).

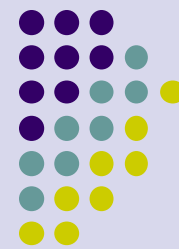
H₁ -Антигистаминные препараты (**уровень доказательности С**).

На всех этапах быть готовым к проведению ABC реанимации!

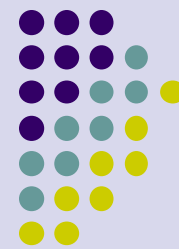
Клиника: проявление анафилаксии: верхние дыхательные пути, нижние дыхательные пути или кардиоваскулярные симптомы.



- **Первая линия терапии: адреналин в\м: 0,01 мг\кг, 10 мкг\кг, макс. 0.3мг детям, 0.5 взрослым.**
При необходимости **АВС реанимация....**
- **Вторая линия терапии: оксигенотерапия всем**
- **Положение тела: противошоковое или сидя.**
- **ингаляция адреналина (инспираторный стридор), ингаляция пульмикорта (инспираторный стридор); ингаляция β_2 – агониста (бронхоспазм), болюс 20мл\кг в\в или в\к;**



- **Вторая линия терапии (нет ответа):**
через 5-10 мин повторить адреналин
в\м при всех вариантах, повторить
болюс 20мл\кг ; в остальных случаях
чередование ингаляции адреналина и
в\м (стридор), чередование ингаляции
 β_2 –агониста и адреналина в\м
(бронхоспазм)

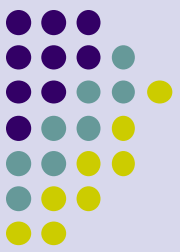


Адреналин при анафилактическом шоке

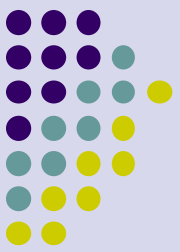
Ампула 0.1% 1 мл=1 мг

Приготовление р-ра 1:10000

- 1 мл адреналина+ 9 мл физ р-ра
- В 1 мл=100 мкг=ребенку 10 кг 1 мл раствора 1: 10000 в/в



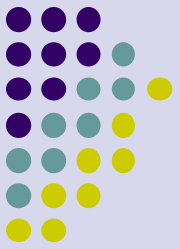
- **Третья линия терапии:** в\в, в\м или через рот антигистаминные препараты **для контроля** за кожными изменениями.
- в\м, в\в или через рот глюкокортикостероиды обязательно для профилактики **бифазик реакции**.
- **Наблюдение за пациентом:** при респираторной симптоматике 6-8 часов до выписки; при кардиоваскулярной симптоматике в течение 12-24 часов.



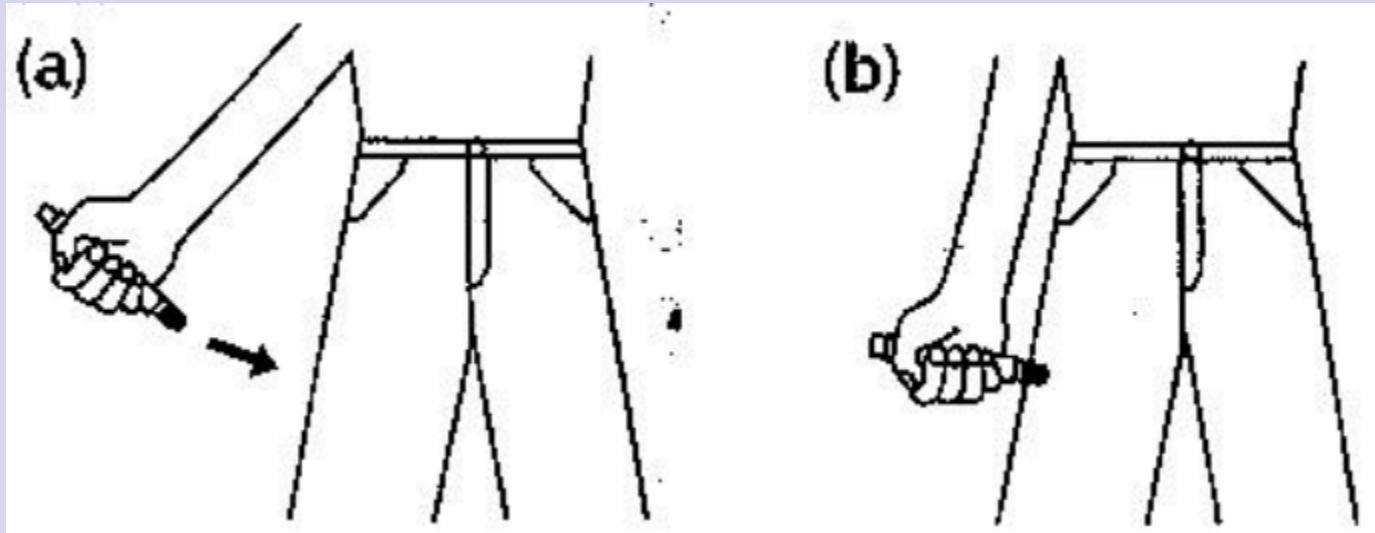
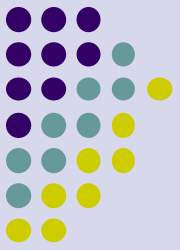
- Наиболее быстрая абсорбция адреналина (в среднем 8 ± 2 мин) в\м аутоинджекторм в бедро по сравнению с инъекцией в дельтовидную мышцу и может повторяться каждые 5 минут как у детей так и у взрослых (**УК, 2009**).
- Доказано, что п\к назначение адреналина не **играет никакой роли** (**УК, 2009**)!
- в\м **против** п\к как 8 мин против 34 мин, максимум концентрация адреналина в плазме.
- в\м адреналин против антигистаминных как 8 мин против 2-3 часов максимум концентрации



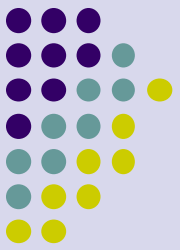
- Последние данные 2014-2015 гг. показывают, что быстрое введение адреналина уменьшают число госпитализаций, а в\м введение адреналина в 10 раз **безопаснее в\в болюсной (струйной) инъекции.**
- **23% фатальной анафилаксии** случилось у пациентов, которые не получили адреналин.



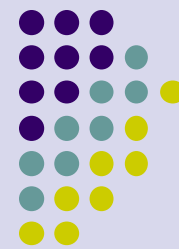
- В условиях анафилаксии (стресса) правильно и своевременно набрать необходимую дозу (часты ошибки) адреналина не всегда могут даже хорошо обученные профессионалы.
- Адреналин для **самостоятельного лечения или для введения родными, медиками:**
аутоинжектор, шприц-тюбик, шприц-ручка,
EpiPen доза **150 мкг для массы до 30 кг и 300 мкг для массы более 30 кг (в России не зарегистрирован).**



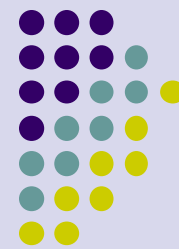
Адреналин точки приложения



- **Адреналин эффективен при всех симптомах!**
- Адреналин уникальный препарат первой линии в лечении анафилаксии: профилактирует и **уменьшает отек** в области гортани, снимает **бронхоспазм**, оказывает эффект при гипотензии и шоке за счет **вазоконстрикции**, повышении ОПС, уменьшает выделение гистамина и триптазы из тучных клеток и базофилов.

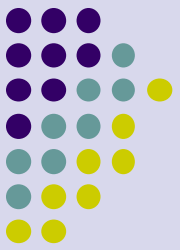


- Не своевременное введение адреналина повышает риск развития **бифазик анафилаксии**, гипоксически-ишемической энцефалопатии и смертельного исхода. (Simons FE., 2011).
- **Для адреналина нет противопоказаний! Успех превышает возможные риски!**
- **Адреналин п\к или ингаляционно на старте не рекомендуется**

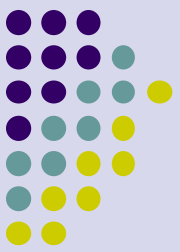


- **При отсутствии ответа на адреналин-инфузионная терапия.**
- **Инфузия растворов из расчета 20 мл\ кг болюсно в\в или в\к (уровень доказательности В).**

Что вводить в\в при шоке и гипотензии?



- Физиологический раствор, р-р Рингера, коллоиды, ГЭК.
- Иногда, по принципу, что есть под рукой!
- **Уровень доказательности при введении физиологического раствора «В»**
- В отношении **коллоидов** перед кристаллоидами (**Cochrane review 2013**) нет преимуществ в отношении летальных исходов и выживаемости.

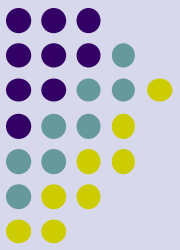


Кортикостероиды

- Дозировка кортикостероидов по преднизолону: 4-6 мг\кг и более в\в, в\м.
- Дозировки до сих пор, в целом, обсуждаются и берутся из **исследований, посвященных неотложному лечению острой бронхиальной астмы.**
- **Систематически обзор** (подготовленный «Cochrane Collaboration» и опубликованный in the **Cochrane review 2012**) не делал определенных рекомендаций за или против стероидов как препаратов первой линии.
- В настоящее время это **препарат третьей** линии.
Уровень доказательности «С».

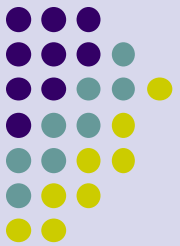


- Антигистаминные препараты не являются препаратами выбора, т.к. **не облегчают респираторные симптомы** или течение шока, хотя уменьшают проявления крапивницы и зуд **Уровень доказательности «С»**. (WAO, Guidelines for assessment and management of anaphylaxis, 2015).
- Антигистаминные препараты: блокаторы H1 (супрастин, димедрол, тавегил).
- **Исключение составляет пипольфен, который не вводится, особенно на фоне гипотензии!**

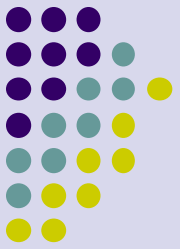


- В настоящее время при анафилактическом шоке и выраженной вазоплегии используется «**метиленовый синий**» с целью подавления синтеза и выделения эндотелиальными клетками оксида азота (вазодилатация, гипотензия, депрессия миокарда и рефрактерность к катехоламинам **(2013-2015)**).

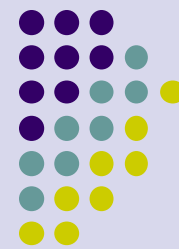
Резюме.



- Нужны четкие индивидуальные рекомендации (план терапии) после первого эпизода генерализованной аллергической реакции (**уровень доказательности С**).
- Элиминация предполагаемых триггеров.
- Иметь при себе аптечку:
- Иметь при себе адреналин!!! Лучше EpiPen! Срочно ввести адреналин при повторной подобной реакции! Знать как разводить адреналин и какую дозу вводить.



- Необходимо помнить о «бифазик» реакции, поэтому обязательно стероиды (но это **препараты второй или третьей линии**).
- Образовательные программы для врачей всех специальностей !
- Образовательные программы для подростков, родителей и населения.
- Проведение АСИТ ядом перепончатокрылых насекомых (в России не зарегистрированы) **(А)**.
- Носить с **собой браслет MedicAlert**



Спасибо за внимание!