

Сывороточная болезнь: можно ли ее избежать?

А. П. Гришило

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
ул. Амосова, 10, г. Киев, 03680; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: gryshylo@ifp.kiev.ua

Сывороточной болезнью (СБ) называют аллергическое заболевание, чаще вызываемое введением гетерологичных или гомологичных (из крови людей-доноров) сывороток или сывороточных препаратов и характеризующееся преимущественным воспалительным повреждением сосудов и соединительной ткани. СБ возникает не только при введении гетерологичных (из крови животных, чаще лошадиной) сывороток против столбняка, дифтерии, ботулизма, гангрены, бешенства, но и гомологичных (из крови людей-доноров) сывороток для профилактики и лечения вирусных гепатитов, кори, столбняка, ботулизма и др., вакцин, плазмы крови и ее компонентов (альбумин, гамма-глобулин), экстрактов из печени, органопрепаратов, иммуноглобулинов, столбнячного анатоксина с лечебной и профилактической целью, а также ряда лекарственных средств (пенициллин, цефалоспорины, сульфаниламиды, ряд противотуберкулезных препаратов, анестетики, цитостатики, АКТГ, инсулин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), йодиды, бромиды, цитомак, цитохром С, ряд ферментов, стрептодеказа), поступления в организм змеиного яда, яда перепончатокрылых насекомых. Отмечено также возникновение СБ после введения моноклональных антител для проведения иммунотерапии пациентов с онкопатологией.

В предыдущие годы СБ встречалась достаточно часто. Так, при лечении дифтерии ее диагностировали в 20–85 % случаев, а при повторных введениях сыворотки – до 96 %. Однако после введения в практику сывороток, очищенных от балластных веществ, частота СБ в различных возрастных группах снизилась до 1–10 %. Реакции же на препараты иммуноглобулинов встречаются еще реже, составляя 0,036–0,06 % случаев. Развитие СБ чаще отмечается у взрослых пациентов. На частоту возникновения СБ влияет и способ введения вызывающего ее развитие препарата. Так, при внутривенном его введении она развивается чаще, чем при внутримышечном, но может развиваться и при интраназальном введении. Летальные исходы при СБ наступают редко (1 случай на 50 000–100 000 введений сыворотки), в основном вследствие развития анафилактического шока.

В развитии СБ принимают участие несколько иммунных механизмов, ведущим из которых является иммунокомплексный. Так, основная роль в патогенезе СБ принадлежит антителам, относящимся к классам IgG, IgM и участвующим в образовании иммунных комплексов (ИК). Роль IgA изучена на данный момент мало. Большое значение имеет СБ у лиц с предрасположенностью к атопии и отложению ИК. Если течение СБ сопровождается явлениями

анафилаксии, реакция, индуцированная IgE, приобретает ведущее значение в патогенезе.

Клиническая картина СБ отличается многообразием симптомов и течения заболевания, что обусловлено различием видов и титров образующихся антител. Выделяют острую, ускоренную и хроническую формы СБ.

Острая форма СБ возникает на 7–10-й день после однократного введения аллергена, то есть без предварительной сенсибилизации к нему. К этому времени у пациента в крови уже имеется высокий уровень аллергена и достаточный титр антител, что определяет образование ИК, связывание ими комплемента, вследствие чего уровень последнего в крови снижается.

Ускоренная форма СБ возникает в результате повторного введения причинно-значимого аллергена. В подобных ситуациях проявления СБ значительно более выражены и могут сопровождаться развитием анафилактического шока и других признаков атопии.

Хроническая СБ возникает при многократных ежедневных введениях чужеродного белка в том случае, когда инъекции аллергена приводят к его избытку, персистенции в организме и циркуляции ИК с последующим ослаблением антителогенеза, что сопровождается снижением растворимости ИК и повреждением сосудистых стенок. В развитии хронической СБ могут иметь значение патология системы комплемента и его отдельных фрагментов.

Хроническая СБ характеризуется развитием системного артериита с вовлечением в процесс венул. Наиболее частой мишенью ИК являются микрососуды клубочков почек, сердца, легких, поджелудочной железы и кожи с соответствующими клиническими проявлениями в виде хронической прогрессирующей почечной недостаточности с мочевым (олиго-, полиурия, гипер-, гипостенурия, микрогематурия и др.), кровяным (гиперазотемия, почечный ацидоз, дистония) и клиническими (артериальная гипертензия, изменение сосудов сетчатки, отеки, главным образом на лице) синдромами.

Поражения сердца могут протекать по типу коронарита с транзиторными изменениями ЭКГ ишемического характера, возможны аритмии. Наряду с гипоперфузией сосудов легких не исключаются астмаподобные проявления и формирование легочной недостаточности. Изменения кожных покровов носят аналогичный характер при всех формах СБ. Хроническая СБ может со временем трансформироваться в системное поражение соединительной ткани (узелковый периартериит, системная красная волчанка) с соответствующими клиническими проявлениями.

Наиболее типично возникновение симптомов СБ через 1–3 нед после введения причинно-значимого препарата,

однако у сенсibiliзованих к нему лиц инкубационний период может сокращаться до нескольких часов или 1–5 дней.

В продромальный период можно наблюдать следующую симптоматику: гиперемия и гиперестезия кожи, увеличение регионарных лимфатических узлов, небольшие высыпания вокруг места инъекции. Далее чаще наблюдается острое начало заболевания с повышением температуры тела от субфебрильных цифр до 39–40 °С. Одновременно с этим на коже появляются зудящие высыпания в виде крапивницы с симптомами ангионевротического отека, пятнисто-папулезных высыпаний, эритематозных пятен, коре- или скарлатиноподобных высыпаний, иногда возникают геморрагические высыпания и образуются участки некроза кожи. Болезненность, уплотнение, гиперемия кожи, подкожной клетчатки локализуются обычно в месте парентерального введения аллергена, распространяясь позже по всему телу.

Повышение температуры тела и появление высыпаний сопровождаются позднее системным увеличением лимфатических узлов, возникновением припухлости и болезненности в области коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и стоп. Часто в процесс вовлекается сердечно-сосудистая система с развитием у пациентов слабости, одышки, сердцебиения, кардиалгии, снижением вольтажа зубцов на ЭКГ, появлением признаков ишемии миокарда. У пациентов наблюдаются отечность лица и особенно век, болезненность в мышцах и суставах при движении, болезненность при пальпации увеличенных лимфатических узлов, снижение артериального давления, тахикардия, быстро возникающий и длительный белый дермографизм. Могут отмечаться боли в животе и диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея). Увеличение селезенки для СБ не характерно и наблюдается лишь в отдельных случаях тяжелого течения болезни.

К более редким проявлениям СБ относится синдром Гийена – Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия) с двигательными расстройствами, исчезновением сухожильных рефлексов, вялыми парезами, параличами. При распространенном течении процесса наступает паралич диафрагмального нерва с дыхательной недостаточностью и бульбарными нарушениями. У пациентов с СБ также может возникнуть острый миелит по типу восходящего паралича Ландри.

При исследовании крови у пациентов обнаруживают лейкоцитоз или лейкопению с относительным лимфоцитозом, нейтропению, иногда – эозинофилию, повышение количества плазматических клеток, умеренное увеличение уровня СОЭ, тромбоцитопению, гипогликемию. В сыворотке крови отмечается снижение концентрации компонентов комплемента, особенно С3 и С4, а в моче при поражении почек – протеинурия, микрогематурия, гиалиновые цилиндры.

В спинномозговой жидкости пациентов может выявляться белково-клеточная диссоциация, а в пунктате синовиальной жидкости – выраженный лейкоцитоз. При биопсии пораженных участков кожи определяются явления васкулита с инфильтрацией нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, депозиты ИК.

Различают четыре формы СБ по интенсивности клинических проявлений:

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- анафилактическая.

Легкая форма СБ наблюдается примерно у половины лиц. Общее состояние пациента остается удовлетворительным на фоне повышения температуры тела до 38 °С. Появляются уртикарного или другого характера высыпания, ангионевротический отек, незначительное и недолгое (в течение 2–3 дней) увеличение лимфатических узлов. Боли в суставах отмечаются сравнительно редко.

Среднетяжелая форма СБ характеризуется зудом, жжением, болезненностью, припухлостью и гиперемией в месте инъекции аллергена, умеренным увеличением регионарных лимфатических узлов, кожными высыпаниями уртикарного характера. Одновременно пациента беспокоят головная боль, потливость, тахикардия, гипотензия, полиартралгии, тошнота и рвота. Температура тела достигает 38–39 °С и удерживается в течение 1–2 нед. В крови отмечается умеренный лейкоцитоз с тенденцией к последующей лейкопении с относительным лимфоцитозом и эозинофилией, повышением уровня СОЭ. В моче выявляют следы белка. Длительность течения такого состояния – от 5–7 дней до 2–3 нед.

Тяжелая форма СБ отличается от предыдущих коротким инкубационным периодом, острым началом заболевания, появлением распространенных кореподобных или геморрагических высыпаний, гиперемии зева и конъюнктив, выраженных тошноты, рвоты, диареи, болей в суставах и по ходу нервов, развитием синовитов и невралгий, значительным увеличением и болезненностью лимфатических узлов, высокой (до 39–40 °С) и длительной лихорадкой, частыми рецидивами, выраженными тахикардией, гипотензией, одышкой. В крови пациентов отмечается лейкопения с относительным лимфоцитозом, тромбоцитопения, увеличение уровня СОЭ, снижение свертываемости.

Анафилактическая форма СБ чаще возникает при повторном внутривенном введении сыворотки во время инъекции или сразу же после нее. Клинически она проявляется внезапным оглушением больного, падением артериального давления и повышением температуры тела. Позже оглушение сменяется возбуждением, появляются судороги, самопроизвольное отхождение мочи и кала, развиваются альбуминурия, одышка, цианоз, может наступить летальный исход. Данная форма заболевания, к счастью, встречается редко.

Также описаны такие тяжелые осложнения СБ, как миокардит, эндокардит, экссудативный перикардит, нефрит, гепатит, аллергический энцефалит, менингит, полиневриты, диффузное поражение соединительной ткани, поражение органов дыхания (острый отек легких, легочная эозинофилия, отек гортани, бронхообструктивный синдром), некроз кожи и подкожной клетчатки в месте инъекции причинного аллергена.

Как правило, симптомы СБ исчезают в течение от 7–10 дней до нескольких недель после отмены причинно-значимого аллергена, однако в некоторых случаях

наблюдается более затяжное и даже хроническое рецидивирующее течение заболевания. Так, в случаях применения препаратов пролонгированного действия (например, бициллина) или повторного введения причинно-значимого аллергена симптомы болезни могут сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев, что связано не только с непрекращающимся поступлением антигена в организм, но и дополнительным включением в патологический процесс аутоаллергических механизмов. При этом для хронической формы СБ характерно развитие различных висцеральных поражений.

Диагностика клинических проявлений аллергических реакций иммунокомплексного типа, к которым относятся и СБ, в ряде случаев бывает затруднена, что объясняется гетерогенным характером проявления подобных реакций, их различными клиническими проявлениями, не всегда ясными механизмами развития и пр. При этом частота диагностических ошибок может достигать 30 %, что связано с полиморфизмом клинической картины СБ и других аллергических реакций иммунокомплексного типа, неправильной оценкой данных анамнеза, ошибками в интерпретации результатов клинических и лабораторных данных, трудностями в идентификации причинно-значимых аллергенов.

Диагностика аллергических реакций иммунокомплексного типа в основном проводится по общим принципам диагностики прочих аллергических заболеваний. Важное значение при этом имеет тщательно и правильно собранный аллергологический (в том числе фармакологический) анамнез, который позволяет заподозрить развитие СБ, составить определенное представление об аллергене (сыворотка, вакцины, иммуноглобулины, лекарственные препараты, способные вызвать развитие этого типа реакции), правильно обосновать последующие этапы аллергологического обследования.

Важное значение в диагностике имеет также обнаружение типичных клинических и лабораторных проявлений аллергических реакций иммунокомплексного типа. К сожалению, использовать кожные и провокационные тесты с сыворотками, вакцинами, растворами лекарственных препаратов при данном типе аллергической реакции не представляется возможным, поскольку они информативны лишь при реакциях анафилактического и клеточно-опосредованного типа. Поэтому для выявления причинных аллергенов при аллергических реакциях иммунокомплексного типа необходимо использовать лабораторные аллергологические методы исследования, основанные на выявлении преципитирующих антител. К таким методам на сегодняшний день могут быть отнесены иммуно-флюоресцентные тесты, радиоиммунный и иммуноферментный методы определения специфических IgG и IgM-антител, реакции преципитации, методы выявления ИК, метод иммунотермометрии.

К сожалению, существующие лабораторные методы диагностики СБ не всегда имеют решающее значение для выявления причинно-значимых аллергенов, так как в их качестве могут выступать не нативные препараты, а их многочисленные и часто неизвестные метаболиты. При оценке результатов обследования необходимо

учитывать, что ни положительный, ни отрицательный результат не является окончательно достоверным. В связи с этим информативность лабораторных тестов в ряде случаев недостаточна, они также требуют наличия современной хорошо оснащенной лаборатории, поэтому их использование в Украине в настоящее время затруднено.

Лечение СБ, как правило, симптоматическое, зависит от формы заболевания и включает в себя элиминацию причинно-значимого аллергена, а также применение лекарственных средств, направленных на купирование симптомов заболевания.

При легкой и средней степени тяжести заболевания применяются неседативные антигистаминные препараты (АГП) II поколения (цетиризин, лоратадин) или их активные метаболиты (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) внутрь.

В случае тяжелого течения СБ парентерально используются АГП I поколения (клемастин, хлоропирамин) и системные глюкокортикостероиды (ГКС; преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) парентерально и/или внутрь. Дозы ГКС и длительность их приема определяются степенью тяжести заболевания. Обычно пациентам назначают ГКС в течение 6–8 дней в дозе до 30–40 мг/сут в пересчете на преднизолон с быстрым последующим ее снижением. В случае преобладания зудящих поражений кожи обязательно рекомендуются неседативные АГП II поколения или их активные метаболиты внутрь. Положительный эффект оказывают также ацетилсалициловая кислота, антикоагулянты, антагонисты серотонина (ципрогептадин), седативные средства и транквилизаторы. В некоторых случаях может быть эффективным плаквенил.

При выраженных суставных поражениях применяются НПВС, а при отеком синдроме – диуретики.

В случае анафилактической формы СБ лечебная тактика определяется в соответствии со степенью ее тяжести и должна отвечать рекомендациям «Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію» (2015).

Прогноз при неосложненных случаях СБ обычно благоприятный. При развитии же анафилактической формы СБ и/или ее осложнений он зависит от их характера, адекватности и своевременности лечения, что диктует необходимость своевременной диагностики этого заболевания.

Профилактика СБ заключается в улучшении качества гетерологичных и гомологичных сывороток и препаратов крови (усовершенствование способа их очистки, улучшение качества человеческих гамма-глобулинов за счет предупреждения агрегации их молекул), использовании профилактических и лечебных сывороток по строгим показаниям и максимально возможной их замене на гомологичные гамма-глобулины, рациональной вакцинации, исключении полипрагмазии, сборе аллергологического анамнеза у пациентов перед назначением им сывороток, вакцин, лекарственных препаратов, элиминации причинно-значимых лекарственных, пищевых, инсектных и прочих аллергенов, дробном применении лечебных сывороток по методу А. М. Безредко или с предварительным введением разведенных сывороток.