Додаток 2

**АНАФІЛАКСІЯ**

Анафілаксія є гострою реакцію підвищеної чутливості, яка уражує багато органів та систем і може проявитися у вигляді тяжкої реакції, або швидко прогресує до тяжкої реакції, що загрожує життю. Вона може виникати після впливу алергенів з різноманітних джерел, включаючи їжу, аероалергени, отруту комах, лікарські засоби та вакцини. Анафілактоїдні реакції клінічно нерозрізненні, але відрізняються від анафілаксії за своїм імунним механізмом. Оскільки розрізнення між анафілаксією та анафілактоїдною реакцією неможливе на підставі тільки клінічних ознак та симптомів, клінічне визначення не може диференціювати їх обох.

Анафілаксія після імунізації є серйозною, але поодинокою побічною реакцією, що виникає з частотою 1-10 випадків на 1 мільйон розподілених доз залежно від вакцини.

Анафілаксія стоїть окремо від інших алергічних реакцій (напр., кропив’янки, алергічного риніту, астми) через одночасне ураження декількох систем органів. Комбінація клінічних проявів з боку серцево-судинної системи із змінами слизової та/або шкіри (кропив’янкою, набряком Квінке, тощо) є найбільш специфічною. У визначенні, що представлене нижче тяжкість анафілаксії передбачає наявність ураження з боку серцево-судинної та/або дихальної системи, при наявності проявів ураження багатьох систем органів.

Більшість випадків анафілаксії розвиваються протягом 1 години після вакцинації, але загалом симптоми можуть проявитися протягом 12 годин після щеплення. Клінічні прояви можуть також відрізнятися залежно від шляху впливу алергенів (внутрішньовенний порівняно з оральним, внутрішньом’язовий, підшкірний, тощо).

Визначення триптази тучних клітин у сироватці крові застосовується як маркер анафілаксії. Триптаза тучних клітин підвищена у пацієнтів з гіпотензивною анафілаксією після впливу антигенів. Рівні досягають максимуму в інтервал 15-120 хв. від початку симптомів та найкраще визначаються протягом 6 годин перебігу анафілаксії. Однак є невизначеність щодо специфічності триптази тучних клітин у діагностиці анафілаксії, а також відсутність даних специфічних для вакцини, тому це незначний критерій встановлення діагнозу анафілаксії. Проте все одно рекомендується визначати триптазу тучних клітин у випадках підозрюваної анафілаксії.

Наявність імуноглобуліну Е (IgE) не обов’язково передбачає клінічні алергічні прояви. Так само відсутність специфічного IgE не виключає анафілаксії, оскільки механізм анафілаксії може не опосередковуватися IgE.

Також анафілаксія не має патогномічних особливостей на аутопсії.

Серед диференціальних діагнозів анафілаксії нещодавно описаний «окулореспіраторний синдром», який вимагає особливого згадування. Цей синдром визначається наявністю двобічного кон’юктивіту у зв’язку з широким діапазоном проявів з боку слизової та/або дихальної системи, деякі з яких є також характерними для алергічних реакцій. Його патофізіологія не добре зрозуміла, що заважає його відрізненню від анафілаксії, зокрема тій, що не опосередкована IgE.

**Визначення випадку анафілаксії**

Анафілактичний шок є клінічним синдромом, що характеризується раптовим початком та швидким прогресуванням симптомів за участю декількох (≥ 2) систем та органів, а саме:

***Перший рівень діагностичної достовірності\****

* ≥ 1 основний дерматологічний критерій

ТА

* ≥1 основний серцево-судинний критерій

ТА/АБО

* ≥1 основний дихальний критерій.

***Другий рівень діагностичної достовірності***

* ≥1 основний серцево-судинний критерій

ТА

* ≥1 основний дихальний критерій

АБО

* ≥1 основний серцево-судинний або дихальний критерій

ТА

* ≥1 незначний критерій за участю ≥1 іншої системи (крім серцево-судинної або дихальної системи)

АБО

* (≥1 основний дерматологічний критерій) та (≥1 незначний серцево-судинний критерій та/або незначний дихальний критерій).

***Третій рівень діагностичної достовірності***

* ≥1 незначний серцево-судинний або дихальний критерії

ТА

* ≥1 незначний критерій від кожної з ≥2 різних систем /категорій

\* визначення випадку слід застосовувати, коли немає чіткого альтернативного діагнозу зареєстрованого випадку для обліку комбінації симптомів.

**Основні та незначні критерії, які використовуються при визначенні випадку анафілаксії**

|  |  |
| --- | --- |
| **Основні критерії** | |
| з боку шкіри та слизових оболонок | - загальна кропив’янка або загальна еритема  - набряк Квінке (окрім спадкового ангіоневротичного набряку), локалізований або загальний  - генералізований свербіж шкіри з висипом |
| з боку серцево-судинної системи | - медично підтверджена гіпотензія  - клінічний діагноз некомпенсованого шоку, позначений комбінацією принаймні 3 симптомів (тахікардія, час наповнення капілярів > 3 сек, зменшений об’єм центрального пульсу)  - знижений рівня свідомості або втрата свідомості |
| з боку дихальної системи | - двосторонній хрип (бронхоспазм)  - стридор  - набряк верхніх дихальних шляхів (губ, язика, горла, язичка, гортані)  - дихальна недостатність – 2 або більше симптомів (тахіпное, підвищене використання додаткових дихальних м’язів (грудинно-ключично-сосцевидних, міжреберних та ін.), западання міжреберних м’язів, ціаноз, стогнуче дихання) |
| **Незначні критерії** | |
| з боку шкіри та слизових оболонок | - генералізований свербіж шкіри без висипу  - загальне відчуття поколювання  - локалізована кропив’янка в місці ін’єкції  - почервоніння і свербіж очей |
| з боку серцево-судинної системи | - зниження периферичного кровообігу, що характеризується щонайменше 2 симптомами (тахікардія, час наповнення капілярів > 3 сек. без гіпотонії, знижений рівень свідомості) |
| з боку дихальної системи | - стійкий сухий кашель  - хриплість голосу  - утруднене дихання без хрипів або стридор  - відчуття стиснення горла  - чхання, нежить |
| з боку шлунково-кишкового тракту | - діарея  - болі в животі  - нудота  - блювота |
| лабораторні дослідження | - підвищення триптази тучних клітин > верхньої границі норми |

Тривалість нагляду за анафілаксією повинна попередньо визначатись на основі:

* біологічних характеристик вакцини (напр., жива атенуйована вакцина порівняно до вакцин інтактивованим компонентом);
* біологічних характеристик хвороби, що є мішенню для вакцини;
* біологічних характеристик анафілаксії;
* біологічних характеристик вакцинованого (напр., харчування, основна хвороба, така як захворювання, що пригнічує імунітет).

Інтервал між імунізацією та повідомленою анафілаксією можна визначити як інтервал між датою імунізації та датою/часом початку перших симптомів та/або ознак відповідно до визначення.

Тривалість випадку можливої анафілаксії можна аналізувати як інтервал між датою/часом початку перших симптомів/ознак, що відповідають визначенню випадку та кінець епізоду та/або кінцевий результат.

**Збір даних**

Для отримання максимальних даних при проведенні всебічного аналізу для визначення випадку анафілаксії слід отримати наступні дані (додатково до всіх даних, що збираються зазвичай):

- історія хвороби, включаючи госпіталізації, основні симптоми/розлади, включаючи імунологічні розлади, стани та симптоми перед імунізацією, алергоанамнез (включаючи наявність алергії на вакцини, компоненти вакцини або лікарські засоби, алергія на їжу, алергічні риніти, екзему або астму);

- історія застосування будь-яких лікарських засобів (окрім тих, що застосовувались для лікування анафілаксії) перед, під час або після щеплення, включаючи рецептурні та безрецептурні лікарські засоби або лікарські засоби з тривалим періодом напіврозпаду (напр., імуноглобуліни, переливання крові та імуносупресори);

- анамнез щеплень (попередні щеплення та будь-які побічні реакції після щеплення зокрема, виникнення анафілаксії після попереднього щеплення);

- дата та час імунізації, опис вакцини (назва, виробник, номер серії, багатодозовий або однодозовий флакон, об’єм (напр., 0,25 мл, 0,5 мл тощо)), анатомічні ділянки всіх щеплень, шлях та спосіб введення;

- клінічний опис ознак та симптомів анафілаксії та чи є медичне підтвердження випадку, дата/час першого симптому, діагноз, закінчення епізоду та кінцевий результат анафілаксії (одужання, спонтанне видужання, медичне втручання, стійкість випадку, ускладнення або смерть.);

- супутні ознаки, симптоми та захворювання;

- результати інструментальних та лабораторних обстежень;

- лікування, що застосовувалося при анафілаксії, особливо епінефрин, стероїди та антигістамінні препарати;

- впливи, окрім імунізації, за 24 години до та після щеплення (наприклад: їжа, вплив навколишнього середовища), вважаються потенційно відповідними до зареєстрованого випадку.

**Аналіз даних**

Методичні рекомендації представляють бажаний стандарт для збору даних про анафілаксію з метою можливості порівняння. Повідомлені явища слід класифікувати за одною з п’яти категорій, включаючи три рівні діагностичної достовірності. Явища, що відповідають визначенню випадку, слід класифікувати відповідно до рівнів діагностичної достовірності, як зазначено вище. Явища, що не відповідають визначенню випадку слід класифікувати за додатковими категоріями для аналізу.

**Класифікація явища по п’яти категоріям** (для вибору певної категорії необхідно спочатку встановити, чи відповідає повідомлене явище критеріям найбільш низького рівня, тобто третьому. Якщо є відповідність найбільш низькому прийнятному рівню діагностичної достовірності визначення та існує доказ, що виконуються критерії найвищого рівня діагностичної достовірності, явище слід віднести до цієї категорії. Цей підхід слід продовжувати, поки не можна буде ідентифікувати найвищий рівень доказу для даного явища. Якщо немає відповідності найбільш низькому рівню визначення випадку, слід виключити чи є відповідність будь-якому з більш високих рівнів діагностичного доказу, а випадок слід класифікувати як категорію 4 або 5).

*Явище відповідає визначенню випадку:*

- перший рівень – критерії як зазначено у визначенні випадку для анафілаксії;

- другий рівень – критерії як зазначено у визначенні випадку для анафілаксії;

- третій рівень – критерії як зазначено у визначенні випадку для анафілаксії.

*Якщо явище не відповідає визначенню випадку* то застосовуються додаткові категорії для аналізу:

- четвертий рівень – повідомлена анафілаксія з недостатнім доказом для відповідності визначенню випадка;

- п’ятий рівень – не є випадком анафілаксії.

**Інструмент, що допомагає при ідентифікації належного рівня діагностичної впевненості.**

Як альтернативний формат алгоритм, наведений нижче, надає інструмент, що допомагає ідентифікувати належний рівень визначення для даного випадку підозрюваної анафілаксії.

Крок 1 – оберіть діагностичні категорії, представлені клінічними симптомами підозрюваного випадку.

|  |  |
| --- | --- |
| **Основні:**  з боку шкіри та слизових оболонок  з боку серцево-судинної системи  з боку дихальної системи | **Незначні:**  з боку шкіри та слизових оболонок  з боку серцево-судинної системи  з боку дихальної системи  з боку шлунково-кишкового тракту  лабораторні дослідження |

Крок 2 – оберіть колонку з таблиці, що представляє наявність найвищої діагностичної категорії (основну>незначну, дерматологічну>лабораторну).

Крок 3 – оберіть рядок з таблиці, що вказує на наявність другої найвищої діагностичної категорії.

Крок 4 - перетин надає рівень діагностичної достовірності випадку, що ґрунтується на Брайтонському визначенні. Порожні перетини не відповідають визначенню випадку на будь-якому рівні.

**Алгоритм для обчислення діагностичної достовірності підозрюваного випадку анафілаксії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Перший симптом** | | | | |
| ДЕРМАТОЛОГІЧНИЙ | СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ | ДИХАЛЬНИЙ | Серцево-судинний | Дихальний |
| **Другий симптом** | СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ\* | 1 | - | 2 | - | 2 |
| ДИХАЛЬНИЙ | 1 | 2 | - | 2 | - |
| Дерматологічний  \*\* | - | 2 | 2 | 3\*\*\* | 3\*\*\* |
| Серцево-судинний | 2 | - | 2 | - | 3\*\*\* |
| Дихальний | 2 | 2 | - | 3\*\*\* | - |
| ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ | - | 2 | 2 | 3\*\*\* | 3\*\*\* |
| Лабораторний |  |  |  |  |  |

\* великі літери - один або більше основних критеріїв у цій системі

\*\* маленькі літери - один або більше незначних критеріїв.

Колонки та рядки з ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ вказують, що у цій категорії представлені один або більше основних критеріїв. Колонки та рядки з МАЛЕНЬКИМИ ЛІТЕРАМИ вказують, що представлені один або більше другорядних критеріїв.

3 рівень діагностичної достовірності вимагає, щоб 2 або більше рядків були представлені або у «серцево-судинній», або у «дихальній» колонці другорядних критеріїв.

1 - перший рівень діагностичної достовірності

2 – другий рівень діагностичної достовірності

3\*\*\* - третій рівень діагностичної достовірності вимагає, щоб два або більше незначних критеріїв були представлені у цій колонці.