

## ГЛАВА 13. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### CHAPTER 13. ALLERGIC DISEASES

<https://doi.org/10.18093/978-5-6052509-1-3-2024-4-445-476>

#### 13.1. Анафилаксия

Н.Г. Астафьева, Н.М. Ненашева

#### 13.1. Anaphylaxis

Natalia G. Astafieva, Natal'ya M. Nenasheva

Анафилаксия относится к числу серьезных жизнеугрожающих реакций гиперчувствительности (ГЧ) и в ряде случаев может приводить к смерти. Развивается стремительно, в течение короткого времени (от нескольких минут до нескольких часов) и сопровождается одновременным вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем. Быстрое начало развития реакции, разнообразные триггеры и патофизиологические механизмы, полиорганное поражение, гетерогенная клиническая картина, отсутствие патогномичных лабораторных признаков становятся причиной гиподиагностики и ошибочного диагноза анафилаксии. Низкая идентификация анафилаксии, запоздалое начало лечения усугубляют связанное с этим медицинское, социальное, экономическое бремя. Рост числа непрогнозируемых, жизнеугрожающих, быстро развивающихся случаев анафилаксии во всех возрастных группах обозначил настоятельную потребность сфокусировать внимание врачей всех специальностей на ключевых вопросах оценки индивидуальных факторов риска, распознавания клинических симптомов и выборе стратегий вмешательств для улучшения управления и прогноза потенциально фатальных анафилактических реакций.

Иллюстрированное клиническое руководство по анафилаксии [1] обеспечило доступность информации для всех практикующих врачей — аллергологов, других специалистов и медицинских работников, включая медицинских сестер, фельдшеров, работающих в первичной медико-санитарной помощи, скорой медицинской помощи и других лечебных учреждениях. Документ Всемирной организации по аллергии (*World Allergy Organization – WAO*), включивший предложения > 100 ведущих специалистов со всех континентов и основанный на системе лучших доказательных исследований [2], в последующие годы дополнялся новой информацией [3–6]. Ведущими специалистами подготовлены и опубли-

кованы обновленные клинические рекомендации, позиционные документы и систематические обзоры на основе принципов доказательной медицины с использованием Опросника по экспертизе и аттестации руководств (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – AGREE II*) и подхода GRADE, а также доказательства систематически анализировались; при разработке рекомендаций взвешивались вред и польза [7–10].

Данные последних лет позволили рассматривать анафилаксию как особую область в рамках аллергологии, иммунологии и клинической медицины в доврачебной, амбулаторной и стационарной практике. Предложены уточненные всеобъемлющие клинические диагностические критерии для взрослых и детей, усовершенствованы системы объективной оценки степени тяжести и лабораторной диагностики [8, 9, 11]. За последние 10 лет удалось внести весомый вклад в понимание патогенеза анафилаксии и связанных с ним биомаркеров. Эти данные в сочетании с прорывными открытиями в области омиксных технологий способствовали фенотипированию и эндотипированию заболевания. Опасный для жизни характер анафилактических реакций повысил интерес к открытию новых биомаркеров, которые могли бы улучшить диагностику и профилактику [12]. Исследования, проведенные в последние годы, углубили понимание нормальной и аномальной регуляции функции тучных клеток, что привело к улучшению диагностических и терапевтических подходов при анафилаксии [13]. Разработчики и авторы формулировали положения, которые касаются терминологии, эпидемиологии, оценки факторов риска, клинического управления и ведения пациентов, имеющих риск развития или уже имевших эпизоды анафилаксии.

Врачам всех специальностей должны быть доступны обновленные данные: клинические критерии

анафилаксии, необходимость использования адреналина как препарата 1-й линии, современные лабораторные методы диагностики при бессимптомной сенсibilизации, новые стратегии иммуномодуляции для профилактики пищевой и инсектной анафилаксии, дискуссионные вопросы использования глюкокортикостероидов (ГКС) и антигистаминных средств (АГС). Лица, перенесшие анафилаксию, а также их окружение, должны иметь индивидуальный план самопомощи, наблюдения, лечения и предотвращения повторных эпизодов этого острого состояния.

### Определение и классификация

Наиболее часто используемые определения анафилаксии представлены в национальных клинических рекомендациях и позиционных статьях Европейской академии аллергии, астмы и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology – EAACI) и WAO. В Федеральных клинических рекомендациях по анафилаксии (2022) она описана как системная реакция ГЧ немедленного типа, которая характеризуется быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушениями со стороны дыхательной системы. Наряду с нарушением систем дыхания и кровообращения, возможны поражения кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Независимо разработанные определения в других клинических рекомендациях незначительно отличаются друг от друга и включают понятия серьезного, генерализованного или системного поражения организма вследствие аллергической или иной реакции ГЧ, нередко опасной для жизни или фатальной, с быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей, дыхания, кровообращения, которые, как правило, но не всегда ассоциированы с изменениями на коже и слизистых [4, 7]. Принятая в Европе терминология коррелирует с международными интернациональными подходами [8]. Аналогичный смысл вложен в определение Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology – AAAAI*) и Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (*American College of Allergy, Asthma & Immunology – ACAAI*) [14]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) анафилаксия рассматривается как тяжелая, опасная для жизни системная реакция ГЧ, которая характеризуется быстрым началом и потенциальной опасностью для жизни из-за нарушения дыхательных путей, дыхания или проблем с кровообращением и обычно, хотя и не всегда, ассоциируется с кожей и изменениями слизистой [15].

В определениях анафилаксии подчеркивается высокая скорость наступления этого состояния и его жизнеугрожающий характер, однако понятие «анафилактический шок» (АШ) не включено, потому что он не обязательно присутствует у таких пациентов.

Специалисты считают термин «анафилаксия» более универсальным, и его следует использовать вместо таких дефиниций, как «аллергическая реакция», «острая аллергическая реакция», «системная аллергическая реакция», «острая IgE-опосредованная реакция», «анафилактоидная реакция» или «псевдоанафилаксия». В российских клинических рекомендациях присутствует определение АШ для того, чтобы акцентировать внимание врача на опасности стремительно развивающейся ситуации, проблеме частой гиподиагностики и несвоевременного лечения [9]. Под ним понимают острую недостаточность кровообращения в результате анафилаксии, проявляющуюся снижением систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. или на 30% рабочего уровня и приводящую к гипоксии жизненно важных органов [9].

В МКБ 10-го пересмотра (МКБ-10) диагнозу анафилаксии не был присвоен код, присутствовали только наиболее выраженные клинические проявления, такие как аллергическая крапивница, бронхиальная астма (БА) и т. д., которые, к сожалению, не отражают полную клиническую картину анафилаксии, а именно системность поражения. Вследствие этого снижалась настороженность врачей и пациентов в отношении данного жизнеугрожающего состояния.

Кодирование диагнозов по МКБ-10:

- Т78.0 – анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу;
  - Т78.2 – анафилактический шок, неуточненный;
  - Т80.5 – анафилактический шок, связанный с введением сыворотки;
  - Т88.6 – анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.
- В МКБ-11 появился класс 4 – иммунные нарушения, куда анафилаксия вошла под кодом 4A84 [15]:
- 4A84.0 – анафилаксия из-за аллергической реакции на пищу;
  - 4A84.1 – лекарственно-индуцированная анафилаксия;
  - 4A84.2 – анафилаксия из-за яда насекомого;
  - 4A84.3 – анафилаксия, вызванная физическими факторами;
  - 4A84.4 – анафилаксия, вызванная вдыханием аллергенов;
  - 4A84.5 – анафилаксия вследствие контакта с аллергенами;
  - 4A84.6 – анафилаксия, вторичная по отношению к расстройству тучных клеток;
  - 4A84.Y – другая уточненная анафилаксия;
  - 4A84.Z – анафилаксия, неуточненная

Несмотря на то, что во всех формулировках подчеркиваются понятные для всех клиницистов ключевые признаки анафилаксии – скорость и тяжесть процесса, по-прежнему актуальны вопросы гиподи-

агностики анафилаксии, неправильной интерпретации клинических симптомов, лабораторных тестов.

### Эпидемиология

Быстро растущая распространенность аллергических заболеваний в последние 20 лет обуславливает необходимость понимания эпидемиологии анафилаксии. В Европе, США и Австралии частота заболевания оценивается в 60–950 : 100 000 населения с пожизненной распространенностью в 0,05–2,00%. Заболеваемость, по-видимому, увеличивается с течением времени, хотя смертность остается низкой и стабильной [16, 17]. Наиболее полные данные об эпидемиологии анафилаксии представлены в систематических обзорах [18, 19]. Серьезным барьером на пути корректной эпидемиологической оценки анафилаксии в предшествующие годы было отсутствие унифицированной классификации ГЧ и анафилаксии в МКБ-10: из-за отсутствия отдельной стандартной платформы для аллергических заболеваний / реакций ГЧ многие сложные расстройства, такие как анафилаксия, лекарственная аллергия и др., не могли быть классифицированы соответствующим образом. Следовательно, системные эпидемиологические исследования не совсем корректны, а истинное бремя эпидемии аллергии и места анафилаксии не могли быть реально оценены. В связи с разработкой и утверждением МКБ-11 появилась уникальная возможность усовершенствовать классификацию и кодирование ГЧ / аллергических болезней при условии включения конкретной главы, посвященной этой области заболеваний. Такой подход позволяет существенно облегчить проведение эпидемиологических исследований и оценить истинные масштабы проблемы анафилаксии [20–22].

Для эпидемиологических исследований по анафилаксии в настоящее время предлагаются несколько терминов [23]. Частота новых случаев (*incidence*) – число новых случаев анафилаксии за определенный период в группе населения. Также может оцениваться как коэффициент заболеваемости (*incidence rate* – IR): число случаев заболеваний, деленное на производное численности группы населения и продолжительность периода времени, равного сумме временных интервалов для каждого лица в этой изучаемой когорте. Коэффициент заболеваемости – это не пропорция, так как числитель отражает число случаев заболевания, а знаменатель – число единиц человеко-времени (количество человеколет, сумма всех отрезков времени, в течение которых наблюдали за каждым человеком). Кумулятивная частота (*cumulative incidence* – CI) – число новых случаев анафилаксии за определенный период в изучаемой популяционной группе риска, рассчитывается как число заболевших в течение временного интервала лиц, деленное на численность группы населения в начале этого интервала. Как числитель, так и знаменатель включают только тех лиц, которые в начале учетного периода являются здоровыми и, следова-

тельно, подвергаются риску заболеть. Кумулятивный коэффициент заболеваемости представляет собой долю здоровых лиц в начале этого периода, которые заболевают за учитываемый промежуток времени. Распространенность (*prevalence*) – доля лиц с диагнозом анафилаксии в популяции. Этот эпидемиологический показатель может включать три компонента: 1) одномоментную распространенность (доля населения с анафилаксией в определенное время, или срез распространенности в какой-либо момент); 2) распространенность на протяжении отрезка времени (число всех случаев анафилаксии, как ранее выявленных, так и впервые зарегистрированных, в исследуемой популяции на протяжении конкретного интервала времени – обычно 1 года); 3) распространенность на протяжении жизни (число лиц, испытавших данное расстройство когда-либо в течение жизни). Под летальностью понимают долю смертельных случаев среди всех случаев болезни за определенный период времени. Этот показатель иногда именуют коэффициентом летальности. Смертность – доля смертельных случаев в популяции, отношение числа умерших к среднегодовой численности населения. Правильное понимание эпидемиологических характеристик, унифицированная терминология составляют основу доказательной базы и способствуют повышению уровня клинических рекомендаций по контролю над заболеванием [24].

Изучение эпидемиологии анафилактических реакций с летальным исходом в США показало, что чаще всего причиной служили лекарственные средства, неизвестные агенты, яды природного происхождения и пища [25]. Так, была проанализирована информация из Национальной базы данных летальных исходов США (*US National mortality database covering*) с 1999 по 2010 гг. [26]. Всего за этот период зарегистрированы 2 458 случаев летальных исходов, связанных с анафилаксией. Отмечено существенное увеличение частоты смертей по этой причине – от 0,27 : 1 млн чел. в 1999 г. до 0,51 : 1 млн чел. с 2008 по 2010 г. Самой распространенной причиной летальных анафилактических реакций стало применение лекарственных средств (58,8%), на 2-м месте находятся случаи, в которых причина осталась неизвестной (19,3%), воздействие ядов природного происхождения (15,2%) и пищи (6,7%). Авторы связывают учащение случаев анафилаксии, ассоциированной с лекарственными средствами (ЛС), с ростом использования препаратов, в т. ч. рентгеноконтрастных средств (РКС), а также с общим улучшением диагностики и кодирования летальных исходов. Чаще всего анафилактическую реакцию вызывали антибиотики – АБ (149 случаев), РКС (100 случаев) и химиотерапевтические препараты (46 случаев). Остальные случаи были связаны с использованием сывороток, опиатов, антигипертензивных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анестезиологических ЛС.

Данные за 2008–2012 гг. о 23,3 млн визитов по поводу проведения подкожной аллерген-специфической иммунотерапии, собранные АСААИ и ААААИ, показали относительно стабильную распространенность жизнеугрожающих реакций (1 : 1 млн инъекций, или 0,1%), в 2009 г. был зарегистрирован 1 смертельный исход [27]. В метаанализе 13 исследований, включивших 240 эпизодов фатальной анафилаксии, IR составил 1,81 : 1 млн человеколет (95%-ый доверительный интервал (ДИ) – 0,94–3,45; диапазон – 0,63–6,68). При использовании чувствительных аналитических методов, позволяющих оценить распространенность пищевой аллергии, выявлено, что IR колебался в пределах 1,35–2,71 : 1 млн человеколет. Возникновение смертельной анафилаксии на пищевые продукты у сенсibilизированные к пищевым аллергенам лиц было ниже, чем случайная смерть в общей европейской популяции [28].

Имеющиеся данные следует интерпретировать с осторожностью в силу отсутствия унифицированного определения анафилаксии, гипо- и гипердиагностики, ошибочных диагнозов, неправильного кодирования диагноза по МКБ-10. Так, при сравнении 2 популяционных исследований, проведенных в США (г. Рочестер, 1990–2000 гг.; г. Сиэтл, 1991–1997 гг.) ежегодная частота распространенности анафилаксии с поправкой на пол и возраст оценивалась соответственно 49,8 : 100 тыс. и 10,5 : 100 тыс. человеколет. В Рочестерском эпидемиологическом проекте наиболее высокие возрастные показатели распространенности анафилаксии были выявлены в возрастной группе 0–9 лет (75,1 : 100 тыс. человеколет) и 10–19 лет (65,2 : 100 тыс. человеколет) [29–32]. Авторы других публикаций отмечают, что анафилаксия не является редким диагнозом, частота встречаемости растет, особенно у лиц молодого возраста (в первые 20 лет жизни). До 15-летнего возраста анафилаксия несколько чаще развивается у лиц мужского пола, после 15 лет – у женщин [33–35].

О роли гиподиагностики и неправильного кодирования диагноза, влияющих на варибельность показателей распространенности анафилаксии, косвенно свидетельствует удельный вес установления этого диагноза в отделениях неотложной помощи. На 12,4 млн обращений по поводу аллергии в отделении скорой помощи в 1993–2004 гг. приходится только 1% анафилаксии; от 21 до 57% случаев пищевой аллергии или анафилаксии не получили соответствующих правильных кодов и рассматривались как «неизвестные аллергические реакции» [36–38]. Аналогичные проблемы классификации и кодирования анафилаксии и аллергии и неправильного их отнесения к состояниям без специфического диагноза отмечены в Турции, а также в г. Рочестер и г. Сиэтл в США (25 и 21% неточно диагностируемых случаев соответственно) [29, 32]. В отделении неотложной помощи в Нью-Йорке код анафилаксии был присвоен 62 случаям, а еще 151 пациент при симптомах, соответствующих критериям анафилак-

сии, и лечения адреналин был зарегистрированы под кодом простой аллергической реакции. У детей без кожных проявлений вероятность отнесения при кодировании даже тяжелой реакции к анафилаксии была в ~ 2 раза ниже, чем у тех, где были отмечены кожные симптомы (48 vs 97%;  $p < 0,001$ ) [39].

Данные свидетельствуют, что, несмотря на проблемы гиподиагностики, распространенность анафилаксии возрастает. Анализ нескольких национальных обследований в США показал, что число случаев только пищевой аллергии у детей школьного возраста увеличилось с 3,3% в 1997 г. до 3,9% в 2007 г. [40], а в последних публикациях приводится цифра распространенности пищевой аллергии в детской популяции 8%, при этом у 38,7% из них имеются тяжелые реакции в анамнезе [41].

По результатам 10 европейских исследований уровень заболеваемости анафилаксией составил 1,5–7,9 : 100 тыс. человеколет, при этом в Великобритании число госпитализаций по поводу анафилаксии выросло за последние 20 лет [42]. Основываясь на 3 европейских популяционных исследованиях, авторы систематического обзора оценивают распространенность анафилаксии в 0,3% (95%-ный ДИ – 0,1–0,5), смертность от этого заболевания считается редкой [41], однако, скорее всего, это связано с неполной клинической информацией, отсутствием подробного описания летального случая, его анализа и расследования, отсутствием конкретных результатов вскрытия и данных лабораторного тестирования. Ежегодно в Великобритании регистрируют от 2 до 9 смертельных случаев анафилаксии от укуса перепончатокрылыми [43]. В систематическом обзоре летальность в случаях анафилаксии в целом рассматривается как низкая:  $< 0,001\%$  [42]. На основе экстраполяции данных, полученных в популяционных исследованиях в США, было подсчитано, что 400–800 случаев смерти связаны с анафилаксией на  $\beta$ -лактамы, 50 – с ужалением либо укусом насекомых, 150 смертей в год происходит из-за тяжелой аллергической реакции, индуцированной пищей [24]. В этом исследовании летальные исходы зарегистрированы у пациентов в возрасте 2–33 лет, при этом на долю детей младше 7 лет приходилось 9%, на подростков – 53%.

Несмотря на оптимизацию подходов к современным эпидемиологическим исследованиям при анафилаксии, истинный глобальный масштаб заболевания остается неполным, поскольку многие эпизоды не сопровождаются обращением в медицинские учреждения, а в большинстве регионов пока не разработаны надежные системы для мониторинга тяжелых аллергических явлений. Наиболее надежные наборы данных, доступные в настоящее время, обычно основаны на госпитализациях, которые ограничены неотъемлемыми проблемами неправильного диагноза, неправильной классификации и обобщения. Несмотря на это, существуют убедительные доказательства глобального роста частоты анафилак-

сии по всем причинам, в основном связанным с ЛС и пищевыми продуктами. Отсутствуют доказательства параллельного роста глобальной смертности от анафилаксии, вызванной любыми причинами, и показателей летальности — от 0,5 до 1,0% смертельных исходов для госпитализаций из-за анафилаксии в нескольких регионах [44–46].

### Этиология и триггеры

Анафилаксия может быть вызвана огромным числом триггеров. Роль некоторых из них может определяться возрастом, этногеографическими особенностями, сопутствующими заболеваниями и т. п. Относительная важность триггеров анафилаксии меняется с возрастом и местом регистрации события. Так для анафилаксии у пациентов, попадающих в отделение скорой помощи, наиболее распространенными провокаторами являются лекарства и пищевые продукты, при этом есть некоторые возрастные различия. Наиболее частой причиной анафилаксии у детей являются пищевые продукты, при этом имеющаяся у них пыльцевая аллергия и БА рассматриваются как важные факторы риска. ЛС препараты и яды перепончатокрылых чаще вызывают анафилаксию у взрослых, чем у детей. Женщины в сравнении с мужчинами имеют более высокую частоту анафилаксии [42].

При анализе 333 случаев в Сети аллергологического надзора (*Allergy Vigilance Network*) с 2002 по 2010 год было установлено развитие анафилаксии у 300 взрослых (90,1%) и 33 детей (9,9%), среди них — 206 лиц женского пола (61,9%), 127 (38,1%) — мужского. Средний возраст —  $42,7 \pm 18,0$  лет. АШ зарегистрирован в 76,6%, тяжелые системные реакции — в 10,5%, острый отек гортани — в 9%, тяжелый бронхоспазм — в 2,1%. Закончились смертью 1,8% случаев. У 270 пациентов (81,1%) анафилаксия произошла в амбулаторных условиях. Шестьдесят три случая (18,9%) произошли во время анестезии. Госпитализация потребовалась 94,8% пациентов, причем в 23,7% случаев — в отделение интенсивной терапии. Адреналин был использован у 57,9% больных. В качестве возможной причины анафилаксии рассматривались 84 препарата: АБ (49,6%), миорелаксанты, латекс и анестетики (15%), НПВП (10,2%), ацетаминофен (3,9%), йодированные РКС и контрастные вещества для магнитно-резонансной томографии — МРТ (4,2%), иммунотерапевтические и вакцинальные препараты (3,9%) и другие ЛС (13%). Среди АБ наиболее распространенными причинами стали амоксициллин (97 случаев), другие пенициллины (4), цефалоспорины (41), хинолоны (15) и пристицинамицин (7). Для подтверждения диагноза лекарственной ГЧ в 72,9% случаев использовались кожные тесты, в 2,4% — лабораторные тесты, в 3,9% случаев — оральные провокационные тесты [47].

Во всех возрастных группах распространена анафилаксия от употребления пищевых продуктов (33%), ядов насекомых при укусах и ужалениях

(19%), ЛС (14%). Реже встречается анафилаксия, обусловленная аллергенами кошек, латекса, синтетическими моющими средствами, другими аллергенами окружающей среды, физическими нагрузками. У  $\sim 1/4$  пациентов речь идет об идиопатической анафилаксии [32, 48].

Наиболее частыми триггерами у детей, подростков и лиц молодого возраста являются пищевые продукты (37–85% случаев среди всех установленных причин анафилаксии в данной возрастной группе). У лиц среднего возраста и пожилых людей довольно распространенные такие триггеры, как ЛС и укусы (ужаления) насекомых, в то время как у детей на долю последних приходится 5–13%, а на ЛС — 5–12% случаев анафилаксии [32, 49, 50]. В более старших возрастных группах чаще ставится диагноз идиопатической анафилаксии (как диагноз исключения, когда не удается выявить какую-либо конкретную причину реакции).

Среди пищевых продуктов ведущее место во всех странах мира занимают арахис, лесные орехи, моллюски, рыба, молоко и яйца. У детей наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются молочные продукты (19–29%), арахис (9–36%), орехи (9–19%), яйца (5–22%), моллюски (4–17%), фрукты и овощи (9%) [41, 51]. Жизнеугрожающая анафилаксия регистрируется вследствие аллергии к пшенице [52]. При анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой и связанной с употреблением пшеницы, у > 80% пациентов обнаруживаются иммуноглобулины (Ig)E к рекомбинантному аллергену омега-5 — глиадину. Из других белков пшеницы определяются IgE к таким белкам, как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глиадин (особенно  $\gamma$ -глиадин), и высокомолекулярному глютенину [53]. В Северной Америке и в большинстве стран Европы и Азии преобладают аллергены коровьего молока, куриного яйца, арахиса, различных орехов, морепродуктов, рыбы. В отдельных странах Европы частыми триггерами анафилаксии являются фрукты, такие как персик. На Ближнем Востоке распространенным триггером является кунжут, а в Азии (Таиланд, Китай, Вьетнам, Япония) рассматриваются такие продукты, как гречиха, нут, рис и суп из птичьих гнезд (самый дорогой в мире деликатес из съедобных птичьих гнезд двух видов стрижей) [54, 55].

Помимо того, что сами пищевые продукты являются аллергенами, существует проблема скрытых аллергенов-триггеров в пищевых продуктах (суррогатные заменители продуктов; перекрестно реагирующие пищевые аллергены; контактные аллергены с перекрестной реакцией на пищевые компоненты; продукты, содержащие не свойственные загрязнители, например, контаминированные аллергенами амбарных клещей при неправильном хранении пищи или пищевыми паразитами, такими как живые нематоды *Anisakis simplex*; пищевые добавки, например оранжево-красный краситель кармин из кошенили). В качестве вновь изучаемых этногеографических

пищевых триггеров следует упомянуть зерна киноа (рисовая лебеда, представляющая собой однолетнее травянистое растение, которое принадлежит роду марь, важный продукт питания у индейцев), рыбный желатин, мясо тюленей и китов, употребляемых коренными северными народностями [56].

С 2005 г. изучается роль галактозы- $\alpha$ -1,3-галактозы ( $\alpha$ -Gal) — олигосахарида из мяса млекопитающих животных, вызывающего развитие замедленной аллергии. Значимость  $\alpha$ -Gal в возникновении анафилаксии была впервые установлена у онкологических пациентов, получавших противораковые моноклональные антитела (МА) — цетуксимаб. Анафилаксия, индуцированная  $\alpha$ -Gal, признана одной из тяжелых аллергических реакций на цетуксимаб и мясо (говядину, свинину, баранину). Следует отметить, что анафилаксия, связанная с этим аллергеном, отличается от классической анафилаксии [57–59].

Выраженную зависимость от географических, региональных особенностей имеют такие триггеры, как укусы насекомых. Анафилаксия, обусловленная ядами жалящих насекомых (перепончатокрылых — ос, пчел, шершней, шмелей) актуальна для населения Европы, Северной Америки и Австралии. У лиц, занятых в сфере пчеловодства анафилаксия к яду перепончатокрылых рассматривается как профессиональная аллергия [55, 60, 61]. В других географических зонах возможно развитие анафилаксии от слюны при укусах нежалящих насекомых из отряда двукрылых (мух и комаров), или полужесткокрылых (целующегося клопа). Укусы муравьев рассматриваются как типичные триггеры анафилаксии в Северной Америке (огненные муравьи) и Австралии (прыгающие черные муравьи) [62, 63].

ЛС как триггеры анафилаксии включают  $\beta$ -лактамы АБ и другие антибактериальные, а также противовирусные и противогрибковые средства. Распространенные лекарственные триггеры анафилаксии — аспирин, ибупрофен, другие анальгетики и НПВП [64–71]. Не так давно установлена этиологическая роль контаминированного сульфатированным хондроитинсульфатом нефракционированного гепарина. Как причина анафилаксии рассматривается фолиевая кислота, содержащаяся в витаминах и пищевых добавках. Многие биологические агенты способны индуцировать анафилаксию: кроме упомянутого выше цетуксимаба это другие МА (инфликсимаб, омализумаб), лечебные аллергены для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в т. ч. сублингвальной, и реже — вакцины для профилактики инфекционных заболеваний [72–74]. АШ может быть также вызван химиотерапевтическими средствами (карбоплатин и доксорубин), миорелаксантами и другими лекарственными препаратами, используемыми при оперативных вмешательствах, анестезии [75–79].

Следует отметить, что побочные реакции на местные анестетики редко связаны с иммунологическими механизмами. В лучшем случае они составляют < 1%

от всех неблагоприятных реакций. При подтверждении иммунной природы диагностируются истинные IgE-зависимые анафилактические реакции I типа и замедленная ГЧ (IV тип аллергических реакций). Анафилактические реакции I типа относят к наиболее серьезным нежелательным эффектам лекарственного вмешательства, они могут быть опасными для жизни. В случае, если потенциально опасная аллергическая реакция возникает в стоматологическом кабинете, врач должен правильно оценивать события, приведшие к реакции, и обеспечить дифференциальную диагностику с нежелательными эффектами лекарственного при случайной внутрисосудистой инъекции, передозировке, токсического воздействия, в результате психогенной реакции, или индивидуальной непереносимости (ферментопатии, идиосинкразии) [80].

Другие провоцирующие факторы включают натуральный латекс, профессиональные аллергены [55, 81], реже — семенную жидкость, простат-специфический антиген, ингаляционные аллергены (перхоть лошади, хомяка и других животных, пыльцу растений) [82]. К причинам, провоцирующим неиммунологическую анафилаксию, относят физические упражнения, воздействие холодного воздуха или воды, теплового излучения, этанола и некоторых лекарств, таких как гистаминолибераторы, РКС и т. п. Неиммунологическую анафилаксию индуцируют биогенные амины, присутствующие в пищевых продуктах (гистамин, тирамин, путресцин, кадаверин, спермидин, катехоламины). Пептоны, растительные лектины, грибковые контаминанты могут индуцировать развитие анафилаксии путем неспецифического высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления, цитокинов [83–85].

### Факторы риска

Существует широкий спектр факторов, влияющих на развитие анафилаксии и тяжесть реакций.

### Возраст

**Младенческий, ранний возраст** может быть причиной плохого распознавания анафилаксии, поскольку дети не в состоянии описать свои симптомы, а многие клинические признаки анафилаксии могут встречаться и у здоровых детей (например, покраснение кожи и осиплость голоса после крика и плача, срыгивание и отрыжка, жидкий стул после еды, отсутствие контроля над сфинктерами и непроизвольное опорожнение кишечника) [86].

**У подростков и молодых лиц** повышается риск развития пищевой анафилаксии из-за нежелания соблюдать элиминационную диету с исключением предпочитаемых пациентом продуктов и отказом от инъекций адреналина для самопомощи [87, 88].

**Детородный возраст у женщин и период беременности** не рассматриваются как опасный в плане анафилаксии, однако в случае ее развития высок риск летального исхода и постоянного нарушения

функции центральной нервной системы (ЦНС) как у матери, так и у плода. Потенциальные причины анафилаксии аналогичны тем, которые наблюдаются у небеременных. Во время беременности и при родах возрастает вероятность применения высокоаллергенных  $\beta$ -лактамных АБ (для профилактики  $\beta$ -стрептококковой инфекции у младенцев и лечения других бактериальных инфекций) [9, 89, 90].

**Лица пожилого возраста** подвергаются повышенному риску смертельной анафилаксии из-за сопутствующей патологии, особенно хронических заболеваний респираторной (БА, ХОБЛ) и сердечно-сосудистой систем, использования для повседневной терапии широкого спектра лекарственных препаратов ( $\beta$ -блокаторов, в т. ч. в виде глазных капель для лечения глаукомы; ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [ИАПФ]) [6, 70]. У лиц пожилого возраста, сенсibilизированным к пищевым продуктам, на фоне более частого применения аспирина, НПВП,  $\beta$ -блокаторов, ИАПФ возрастает риск развития анафилаксии. В исследовании «случай—контроль» у таких пациентов с пищевой аллергией, использующих указанные ЛС, отношение шансов для возникновения анафилаксии от аспирина составило 10,8 (95%-ный ДИ — 3,10–41,3), от других НПВП — 8,2 (95%-ный ДИ — 1,37–62,51),  $\beta$ -блокаторов — 6,8 (95%-ный ДИ — 1,78–27,78), ИАПФ — 13 (95%-ный ДИ — 1,34–310,38) [92, 93, 95].

### Сопутствующая патология

Предикторами более тяжелого течения анафилаксии являются атопия, сочетание аллергического ринита и экземы и особенно наличие БА (почти все фатальные случаи анафилаксии зарегистрированы у детей с БА, особенно при пищевой аллергии). Атопия рассматривается как фактор риска анафилаксии, индуцируемой пищей, физическими упражнениями, латексом, но не индуцируемой такими триггерами, как ЛС или ужаление. Сосуществующая БА является фактором риска анафилаксии, в т. ч. фатальной анафилаксии, особенно при тяжелом и неконтролируемом течении [96–98].

Как фактор риска анафилаксии рассматриваются сердечно-сосудистые заболевания. Роль сердечно-сосудистой системы при анафилаксии определяется тем, что именно от кардиоваскулярной функции зависит тяжесть проявлений большинства клинических симптомов и потенциальный прогноз летальности. Сердце рассматривается как мишень и как источник многих химических медиаторов, высвобождающихся при аллергических реакциях. В человеческом сердце в избытке имеются тучные клетки, они расположены преимущественно вокруг адвентиции больших коронарных артерий и в тесном контакте с интрамуральными сосудами. Сердечные тучные клетки могут быть активированы с помощью различных стимулов, включая аллергены, факторы комплемента, общие анестетики и миорелаксанты. Химические посредники, высвобож-

даемые из иммунологически активированных тучных клеток человека в сердце, существенно влияют на функции левого желудочка, сердечного ритма и тонуса коронарных артерий. Гистамин, цистеиновые лейкотриены и фактор активации тромбоцитов (РАФ) оказывают отрицательное инотропное действие и вызывают депрессию миокарда, что вносит значительный вклад в патогенез АШ. Кроме того, тучные клетки сердечной мышцы высвобождают химазы и ренин, которые локально активируют ангиотензиновую систему, что в дальнейшем вызывает сужение сосудов артериол. Количество и плотность тучных клеток в сердце увеличиваются у пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией. Эти факты объясняют, почему сердечно-сосудистые заболевания становятся основными факторами риска для фатальной анафилаксии у таких пациентов [98–102].

Сопутствующие заболевания, при которых нарушен контакт пациента с медперсоналом (нарушения органов чувств, зрения, слуха, расстройства аутистического спектра, неврологические и психические расстройства и т. п.), ухудшают распознавание триггеров и симптомов анафилаксии. С повышенным риском развития тяжелой, угрожающей жизни или фатальной анафилаксии связаны также пролиферативные процессы, недостаточность надпочечников и мастоцитоз, который у взрослых в 22–49% ассоциирован с анафилаксией [102, 104–106]. Как фактор риска тяжелой анафилаксии рассматривается прием ЛС — седативных препаратов, нейролептиков,  $\beta$ -адренергических блокаторов, ИАПФ, а также употребление этанола и рекреационных психоактивных веществ, не связанное с медицинскими показаниями.

### Вид аллергена и предшествующая лекарственная терапия

Яды перепончатокрылых чаще, чем другие аллергены, индуцируют развитие фатальной анафилаксии [107]. ЛС — нейролептики, Н1-АГС I поколения (димедрол, хлорфенирамин и др.),  $\beta$ -блокаторы, — а также алкоголь потенциально могут рассматриваться как конкурентные препараты, препятствующие лечению анафилаксии [1–5]. Фатальные анафилактические реакции могут возникать из-за определенной пищи (арахиса, лесных орехов, морепродуктов). Сочетание пищевой аллергии с БА усугубляет тяжесть анафилаксии. Несмотря на то, что БА является чувствительным маркером тяжести анафилаксии, течение последней может быть фатальным при наличии пищевой аллергии без БА (особенно детей) [108–109].

Как дополнительный фактор риска следует рассматривать предшествующие анафилактические реакции, тяжесть которых может в последующем нарастать. У некоторых пациентов тяжелая или фатальная анафилаксия может быть связана с дефектами в деградации медиаторов и внутриклеточных

сигнальных путей. Например, при анафилаксии, вызванной ужалением перепончатокрылыми, выявлена выраженная ассоциация с увеличенным базисным уровнем триптазы в сыворотке. Также у отдельных пациентов может быть исходно повышен уровень гистамина в плазме или снижены активность АПФ в сыворотке и активность ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов [110].

Действие многих триггеров, способных повлиять на эпизоды анафилаксии, не подвергалось систематическому изучению, однако физическая нагрузка, воздействие экстремальных температур или влажности, чувство недомогания, острые инфекции (например, верхних дыхательных путей), эмоциональный стресс, менструация (предменструальная и овуляторная фазы), нарушение повседневного стереотипа (при путешествиях, авиаперелетах) и т. д. рассматриваются как кофакторы, способные утяжелять течение или развитие анафилаксии [3–5, 10]. Для каждого пациента следует оценивать все факторы риска.

### Механизмы развития анафилаксии и ее фенотипы

Развитие анафилаксии может быть связано с участием как иммунологических, так и неиммунологических механизмов. Для иммуноопосредованных реакций с вовлечением IgE, IgG или ИК (иммунных комплексов) используется термин «аллергическая анафилаксия». К реакциям с участием неиммунологических механизмов применим термин «неаллергическая анафилаксия» [1–9] (понятие «анафилактоидный» считается устаревшим). Для оптимизации диагностики, стратификации тяжести, прогнозирования риска и выбора лечения у конкретного пациента следует рассмотреть основные триггеры, механизмы, эффекторные клетки, высвобождаемые медиаторы (биомаркеры) в соответствии фенотипами и эндотипами анафилаксии [111–113]. Сравнительная характеристика основных фенотипов анафилаксии представлена в таблице.

#### Фенотип I: антителозависимая анафилаксия

Антителозависимая анафилаксия включает 2 типа реакций – IgE- и IgG-опосредованные. Эндотип определяется эффекторными клетками [19, 21].

#### IgE-опосредованные реакции анафилаксии

Индикаторами воздействия являются основные медиаторы, ответственные за аллергические симптомы [112]. Они представлены предсуществующими медиаторами эффекторных (тучных) клеток, хранящимися в цитоплазматических гранулах. При дегрануляции тучных клеток высвобождаются гистамин, протеазы, триптазы и химаза, карбоксипептидаза А и протеогликаны (с гепарином в качестве основного компонента). Активация тучных клеток сопровождается образованием *de novo* провоспалительных липидов эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, PAF). Синтезируемые на более позднем этапе

факторы роста, цитокины и хемокины определяют более длительную многокомпонентную воспалительную реакцию. Факторы роста (трансформирующий фактор роста- $\beta$  [TGF- $\beta$ ], основной фактор роста фибробластов [FGF], фактор роста эндотелия сосудов [VEGF], фактор роста нервов [NGF]) влияют на пролиферацию эндотелиальных и других вовлеченных клеток, стимулируют ангиогенез и ремоделирование ткани. Цитокины, продуцируемые тучными клетками и базофилами, являются факторами, поддерживающими местное воспаление, а также факторами локальной концентрации нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Стимулированные тучные клетки продуцируют интерлейкины (IL)-3, -4, -5, -9 и -13, а также фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). IL-4 повышает секрецию IgE В-клетками. IL-5 повышает активность эозинофилов. Высокая концентрация TNF- $\alpha$  способна приводить к шоку при системной анафилаксии. TNF- $\alpha$  стимулирует активность макрофагов, которую усиливает IL-4. Многие цитокины, продуцируемые тучными клетками (IL-1, -4, -6, -8, -16, -18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон (IFN)- $\gamma$ ), не требуют предварительной стимуляции. Хемотаксические факторы привлекают нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги [114].

Наличие антиген-специфических антител IgE не обязательно указывают на то, что человек непременно будет проявлять какую-либо, в т. ч. тяжелую клиническую реакцию на распознаваемые антигены. Но истощение тучных клеток, IgE и низкоаффинных Fc-рецепторов 1-го типа (Fc $\epsilon$ RI) в животных моделях подавляет анафилаксию, что указывает на решающее значение данного пути. При анафилаксии человека применение анти-IgE антител, омализумаба в качестве адьювантной терапии при АСИТ пищевыми продуктами и ядом перепончатокрылых снижает риск осложнений и предотвращает анафилаксию у пациентов с системным мастоцитозом [115, 116].

#### IgG-опосредованные реакции анафилаксии

Кроме классической IgE-зависимой реакции в рамках I фенотипа анафилаксии дополнительно описан IgG-опосредованный вариант. IgG-зависимая анафилаксия у человека пока остается предметом дискуссии, хотя этот механизм убедительно показан на животных моделях. Предполагается, что IgG-зависимый вариант у человека требует значительно большего количества антигена, чем при IgE-опосредованной анафилаксии (например, в реакциях на вводимые препараты, такие как РКС), из-за более низкой аффинности связывания IgG с низкоаффинными рецепторами Fc III типа (Fc $\gamma$ RIII), в отличие от IgE, связывающихся со своим высокоаффинным рецептором (Fc $\epsilon$ RI) [117].

Действительно, были зарегистрированы случаи анафилаксии после лечения терапевтическими МА без определяемых уровней антилекарственного IgE [118].



Таблица. Характерные особенности основных фенотипов анафилаксии

Фенотип анафилаксии	Триггеры	Основной механизм	Эффекторные клетки	Высвобождаемые медиаторы	Биомаркеры	Симптомы
I (антителозависимая анафилаксия):						
IgE-опосредованные реакции	Аллергены окружающей среды, пищевые аллергены, Аб, химиотерапевтические препараты, МА, другие ЛС, яды перепончатокрылых	Взаимодействие аллергена с аллерген-специфическим IgE (sIgE), связанным с его FcεR1	Тучные клетки и базофилы	Гистамин, триптаза, химаза, карбокси-пептидаза, гепарин, PAF	Гистамин, триптаза	Приливы, отек, зуд, крапивница, ларингоспазм, одышка, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, сердечно-сосудистый коллапс
IgG-опосредованные реакции	РКС, яды перепончатокрылых, МА (особенно химические), другие ЛС, пищевые аллергены, химиотерапевтические препараты	Взаимодействие аллергена с аллерген-специфическим IgG / IgG-комплексом, связанным с его низкоаффинным FcγRIII	Базофилы, макрофаги, нейтрофилы	PAF, гепарин, базофильная триптаза, гистамин	PAF и, возможно, другие биомаркеры, высвобождаемые из базофилов (триптаза, гистамин)	Приливы, отек, зуд, крапивница, ларингоспазм, одышка, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, сердечно-сосудистый коллапс
II (цитокин-высвобождаемые реакции)	Химические, гуманизированные и человеческие МА, препараты для химиотерапии, включая оксалиплатин и другие ЛС, применяемые для лечения новообразований, аутоиммунных, воспалительных и аллергических заболеваний	Взаимодействие аллергена, триггера с иммунными клетками с FcγR	T-клетки, моноциты, макрофаги, тучные клетки	TNF-α, IL-1β и IL-6	TNF-α, IL-6, IL-1	Лихорадка, озноб, боль, общее недомогание, тошнота, головная боль, гипотензия, тканевая гипоксия, десатурация, сосудистый коллапс
III (смешанный)	Химиотерапевтические препараты, МА, биологические агенты	Взаимодействие аллергена с аллерген-специфическим IgE (sIgE), связанным с его высокоаффинным FcεR1, и дополнительно – взаимодействие аллергена, триггера с иммунными клетками с рецептором FcγR	T-клетки, макрофаги, моноциты, базофилы, тучные клетки	TNF-α, IL-6, IL-1, гистамин, триптаза, лейкотриены, PG	Гистамин, триптаза, TNF-α, IL-6, IL-1	Покраснение, зуд, крапивница, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, хрипы, одышка, тошнота, рвота, диарея, артериальная гипотензия, десатурация, сердечно-сосудистый коллапс (с участием IgE-опосредованного механизма)
IV (комплемент-опосредованная анафилаксия)	Ванкомицин, РКС, диализные мембраны, также инфузии лекарственных препаратов (где в качестве дисперсионной среды используются полисорбат-80 и полиэтиленгликоль), инфузия липосомальных препаратов, мицеллярные растворители, содержащие амфифильные липиды (например, Stearophor EL*), разбавитель в пропופоле или паклитаксел, липосомальный доксорубин, яды перепончатокрылых (ос), гепарин, контраминированный гиперсульфатированным хондроитинсульфатом	Активация тучных клеток и других иммунных клеток за счет активации комплемента иммунными комплексами, а также прямая и непрякая активация внутреннего пути коагуляции. Активация комплемента без образования ИК	Тучные клетки, базофилы	Гистамин, триптаза, лейкотриены, PG	Гистамин, триптаза	Гипотензия, десатурация, при высвобождении гистамина, лейкотриенов и PG – гиперемиа, крапивница, гипоксия, вазодилатация и гипотония
Неаллергическая анафилаксия	Физическая нагрузка, холодный воздух, этанол, нейропептиды, разнообразные лекарственные препараты, яды насекомых; пищевые продукты с высоким содержанием гистамина	Прямая активация тучных клеток без участия антител и ИК, активация комплемента без образования ИК	Тучные клетки, базофилы	Гистамин, триптаза, химаза, гепарин, PAF, лейкотриены, брадинин	Триптаза, гистамин, лейкотриены	Гипотензия, десатурация, при высвобождении гистамина, лейкотриенов и PG – гиперемиа, крапивница, гипоксия, вазодилатация

Примечание: \* – не зарегистрирован в РФ; Ig – иммуноглобулин; Аб – антибиотик; МА – моноклональные антитела; ЛС – лекарственные средства; РКС – рентгеноконтрастные средства; FcεR1 – Fc-рецептор 1-го типа; PAF – фактор активации тромбоцитов; FcγRIII – Fc-рецептор 3-го типа; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; PG – простагландин; ИК – иммунные комплексы.

На мышинных моделях было показано, что решающую роль в IgG-опосредованной анафилаксии играют базофилы, в то время как они не столь значимы при IgE-опосредованном варианте. Значимость базофилов подтверждается наблюдениями за пациентами с острой анафилаксией, вызванной ядом перепончатокрылых. Изменение уровня основного хемотаксического фактора базофилов (CCL2) и значительное снижение числа циркулирующих базофилов подразумевает их важную и специфическую роль в патофизиологии анафилаксии человека [119].

Рецепторы IgG способны активировать макрофаги и нейтрофилы. В результате связывания IgG-комплексов с низкоаффинными рецепторами (FcγRIII) на макрофагах, стимулируется высвобождение не гистамина, а PAF. Последний вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение тромбоксана A<sub>2</sub> и серотонина. Их действие направлено непосредственно на сосудистые эндотелиальные клетки; в результате увеличивается сосудистая проницаемость, снижается сердечный выброс, развиваются гипотензия и сердечная дисфункция, постепенно усиливается сокращение мышц в дыхательных путях, кишечнике и матке и другие эффекты [120].

Таким образом, в качестве диагностических, прогностических биомаркеров заболеваний человека могут быть полезны PAF и другие липидные медиаторы. Их потенциал в качестве биомаркеров велик, но из-за ограниченного числа исследований при анафилаксии они пока рассматриваются как перспективные клинически полезные биомаркеры, позволяющие прогнозировать фенотипы анафилаксии [121–123].

#### **Фенотип II: цитокин-высвобождаемые реакции**

Реакции II типа, связанные с высвобождением цитокинов (или CRR — цитокин-высвобождаемые реакции), или реакции, подобные «цитокиновому шторму», могут быть острыми, тяжелыми с потенциально летальными осложнениями из-за образования значительного количества цитокинов и хемокинов, играющих патологическую роль в развитии системных симптомов. Цитокин-высвобождаемый фенотип анафилаксии и фенотип I различаются триггерами, клетками-мишенями, высвобождаемыми медиаторами [111–113]. Фенотип CRR обусловлен высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α, IL-1B и IL-6; эффекторными клетками включают моноциты, макрофаги, тучные клетки и другие иммунные клетки с γ-рецептором Fc (FcγR).

При образовании больших количеств цитокинов и хемокинов развиваются системные симптомы. IL-6 и другие воспалительные цитокины, такие как IL-8, TNF-α, IFN-γ и IL-1β, индуцируют инактивацию кадгерина, опосредующего клеточную адгезию и синдром повышенной проницаемости капилляров, при котором плазма из кровеносных сосудов изливается в окружающие ткани (т. н. сосудистая утечка — *vascular leakage*). Происходит образование

тканевого фактора (тромбопластина) на клеточной поверхности моноцитов с последующей активацией внешнего пути коагуляции, развиваются диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) и полиорганная дисфункция. Премедикация противовоспалительными препаратами (ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ)-1 ибупрофеном и ГКС) может уменьшить интенсивность симптомов, но не обеспечивает защиту от тяжелых реакций.

#### **Фенотип III: смешанный**

Смешанные реакции представляют собой сочетание фенотипов I и II, описанных выше [111–113]. Несмотря на то, что высвобождаемые медиаторы обеспечивают гетерогенные клинические проявления и признаки, отличающиеся по интенсивности, скорости и тяжести, имеют место и совпадающие симптомы, что не позволяет четко дифференцировать механизмы развития в условиях клинической практики без дополнительного определения биомаркеров.

#### **Фенотип IV: комплемент-опосредованный**

Комплемент-опосредованная анафилаксия может быть связанной с иммунологическими механизмами или развиваться неиммунологическим путем [111–113]. Существует 3 основных пути активации системы комплемента: классический, при котором комплемент активируется комплексом «антиген — антитело» (IgM и IgG1, -2, -3), альтернативный и лектиновый пути. Неадекватная чрезмерная активация системы комплемента по классическому пути ведет к продукции анафилактогенных, хемотаксических и вазоактивных пептидов.

Важную роль при этом фенотипе играют фрагменты компонентов комплемента C3a и C5a — т. н. анафилатоксины. Рецепторы к ним имеются на тучных клетках, тромбоцитах, гладких мышцах. Фрагмент C3a способствует освобождению гистамина из тучных клеток и тромбоцитов (дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина приводит к увеличению проницаемости сосудов). Фрагмент C5a вызывает, наряду с C3a, дегрануляцию тучных клеток и сосудистые реакции, характерные для воспаления, а также активирует клетки миелоидного ряда. Они обеспечивают экстравазацию из сосудов в очаг жидкости и клеток крови, активируют нейтрофилы и моноциты.

Дополнительный вклад в увеличение сосудистой проницаемости вносит избыток брадикинина, образующийся в результате повышения уровня калликреина (в условиях дефицита ингибитора реакции преобразования прекалликреина в калликреин). Важную роль в регуляции системы комплемента, сосудистой проницаемости и свертывающей системы играет регуляторный белок системы комплемента — ингибитор C1-эстеразы (C1-INH), который действует как ингибитор многих сериновых протеаз,

подавляет плазмин, калликреин, фактор Хагемана. Существенное значение в патогенезе имеют рецепторы, сопряженные с G-белками (*G-protein-coupled receptors* – GPCRs), с которыми связаны процессы передачи внеклеточных сигналов через клеточную мембрану путем специфического распознавания и связывания разнообразных по химической структуре лигандов, включая фотоны (световые стимулы), ионы, нейротрансмиттеры, пептиды [126]. В последние годы достигнут определенный прогресс в изучении роли каналообразующих белков, которые обеспечивают специфический транспорт  $Ca^{2+}$  через плазматическую мембрану и мембраны некоторых органелл. Молекулярная и функциональная идентификация таких каналов в различных типах клеток, в т. ч. тучных, дает новую информацию об их роли в патогенезе анафилаксии. Белки суперсемейств TRP рассматриваются как вероятные молекулярные корреляты потенциал-независимых катионных каналов. TRP – канал быстрого (или временного, транзиторного) рецепторного потенциала (англ. *transient receptor potential*) становится мишенью для изучения действия агонистов и блокаторов, регулирующих функцию тучных клеток [127].

### Неаллергическая анафилаксия

Неиммунологическая неаллергическая анафилаксия обусловлена триггерами, способными запускать активацию клеток без участия антител или ИК [4, 8, 106]. На мембране тучных клеток присутствуют разнообразные рецепторы, взаимодействие которых с неиммунными факторами сопровождается стимуляцией последних. Нарушение активации тучных клеток может быть обусловлено особыми состояниями (заболеваниями тучных клеток, мастоцитозом), при которых увеличивается число тучных клеток (клональные нарушения тучных клеток), либо формируется их гиперреактивность (неклональные заболевания тучных клеток), либо происходит и то и другое [128].

Неиммунные механизмы активации связаны с нейропептидами (субстанцией P; вазоактивным интестинальным полипептидом; пептидом, контролируемым генами кальцитонина; нейрокинином) и гормонами (эстрогенами, адренокортикотропным гормоном, гастрином). Многие ЛС (НПВП, ацетилсалициловая кислота, опиоиды (кодеин, морфин), анестетики, мышечные релаксанты, кураре, РКС, декстраны, некоторые вакцины, АБ (тетрацилин, ванкомицин, ципрофлоксацин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, тиамин, сукцинилхолин, полимиксин В) способны вызывать высвобождение медиаторов из тучных клеток без участия иммунных механизмов. Лекарственно-индуцированная активация тучных клеток, не опосредованная IgE, осуществляется через рецептор, связанный с G-белком X2 (MRGPRX2) [129].

В последние годы достигнут определенный прогресс в изучении роли каналообразующих белков,

которые обеспечивают специфический транспорт  $Ca^{2+}$  через плазматическую мембрану и мембраны некоторых органелл. Молекулярная и функциональная идентификация таких каналов в различных типах клеток, в т. ч. тучных, дает новую информацию об их роли в патогенезе анафилаксии. К другим триггерам активации тучных клеток относятся: инфекция (бактерии, грибки, паразиты, вирусы); укусы насекомых (пауков, клещей, блох, комаров, постельных клопов); ужаление перепончатокрылыми (яды пчел и др.); продукты (молочные продукты, ферментированные или выдержанные продукты, пшеница, моллюски, сахар, консерванты, алкоголь); продукты с высоким содержанием гистамина (тунец, томаты и т. д.); пищевые красители, пигменты в макияже. Физические воздействия (тепло, холод, свет, давление), другие факторы окружающей среды (пыльца, пыль, плесень, шерсть животных, тяжелые металлы, пестициды) раздражающие запахи (духи, дым, выхлопные газы, смог, чистящие средства) рассматриваются как триггеры неиммунологической, неаллергической анафилаксии [130].

Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (АИФН), является редким, непредсказуемым, потенциально опасным смертельным синдромом, связанным с пищевой аллергией или развивающимся без приема пищевых продуктов. При развитии анафилаксии от совместного влияния 2 факторов (физической нагрузки и приема пищи до или после упражнений) принято говорить о зависимой от пищи анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой (*food-dependent exercise-induced anaphylaxis* – FDEIA). При этом каждый из факторов в отдельности не вызывает анафилаксии [131, 132].

Из-за отсутствия наблюдения за достаточной когортой пациентов отдельным исследовательскими группами уровень доказательности снижается. В связи с этим для всесторонней оценки патофизиологических механизмов и потенциального лечения предлагается объединение усилий всех специалистов в единой глобальной сети для получения достаточной мощности научных и клинических наблюдений. В качестве патофизиологических гипотез в настоящее время рассматриваются возможности развития синдрома вследствие увеличения проницаемости желудочно-кишечного барьера под влиянием физических упражнений; повышения активности тканевой трансглутаминазы в слизистой кишечника; индуцированное физической нагрузкой перераспределение кровотока и гетерогенность тучных клеток; увеличение осмоляльности плазмы крови, и активация вследствие этого высвобождения гистамина базофилами; индуцированный физической нагрузкой ацидоз и дегрануляция тучных клеток. Принятие стандартизированного подхода к оценке пациентов с АИФН с учетом определения роли и пищевой аллергии позволят добиться прогресса в понимании этого состояния.

### Идиопатическая анафилаксия

Идиопатическая анафилаксия относится к диагнозам исключения и констатируется, когда не удается выявить триггер, несмотря на подробный анамнез, эмпирическое исключение индуцирующих факторов, результаты полноценного аллергологического обследования (кожных проб, измерения сывороточного IgE к возможным аллергенам, провокационных тестов) [7–10, 133, 134].

### Диагностика

Диагноз анафилаксии базируется на данных анамнеза, времени, прошедшем от начала экспозиции причинного фактора, и развитием симптомов. Национальные и консенсусные клинические руководства предлагают использовать «правило двойки», подразумевая, что все события анафилаксии, внезапные и угрожающие жизни, развертываются в течение короткого времени — от 2 мин до 2 ч — после инъекции, инфузии, проглатывания, ингаляции или контакта с аллергеном [1–10], а сама реакция как правило развертывается в  $\geq 2$  системах организма.

Врач должен собрать подробную информацию обо всех событиях, происшедших в течение предшествующего появлению симптомов часа и оценить все риски (физические упражнения; употребление лекарственных препаратов, выписанных врачом или принятых самостоятельно; возможность употребления рекреационных наркотиков, этанола; острую инфекцию; воздействие холода; эмоциональный стресс; путешествие или другие нарушения привычного жизненного ритма; предменструальный статус у женщин, другие известные или потенциальные триггеры). Ключи к диагностике — внезапное начало, мультисистемные характерные симптомы и признаки, их быстрое прогрессирование. В начале эпизода бывает трудно предсказать скорость прогрессирования или конечную степень тяжести реакции.

Смертельный исход может наступить в течение нескольких минут. Клинический сценарий развития анафилаксии (время, начало, характер и количество симптомов и признаков) имеет индивидуальный характер, выявляются различия между пациентами, и даже у одного пациента повторяющиеся эпизоды анафилаксии могут иметь свои особенности [91].

Несмотря на имеющиеся сложности, главные клинические критерии анафилаксии в настоящее время хорошо описаны и валидизированы. Высокая чувствительность и достаточная специфичность продемонстрирована в ретроспективных когортных исследованиях у пациентов, наблюдавшихся в отделении неотложной помощи, а также в клинико-эпидемиологических исследованиях [1–10, 135, 136].

### Клинические критерии

Анафилаксия очень вероятна, если имеется любой из следующих 3 критериев [1–10].

1. Острое начало болезни (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, сли-

зистой оболочки или того и другого (например генерализованная волдырная сыпь, зуд, генерализованная эритема, покраснение, отек губ, языка, язычка) и по крайней мере 1 признак из следующего:

- дыхательные расстройства (например, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, кашель, стридор, гипоксемия, падение пиковой скорости выдоха [ПСВ]);
- сердечно-сосудистые расстройства (внезапное падение АД, гипотония, коллапс или дисфункция органов-мишеней, например непроизвольное мочеиспускание, недержание мочи).

2.  $\geq 2$  признаков из следующих, которые появляются быстро после экспозиции вероятного аллергена для пациента (от минут до нескольких часов):

- вовлечение кожи или слизистой оболочки (например, генерализованные волдыри, зуд, покраснение, отек губ, языка, язычка);
- дыхательные расстройства (одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, кашель, стридор, гипоксемия, падение ПСВ);
- сердечно-сосудистые расстройства (внезапное падение АД, гипотония, коллапс или дисфункция органов-мишеней, например непроизвольное мочеиспускание, недержание мочи);
- внезапные персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастическая абдоминальная боль, рвота).

3. Падение АД, гипотония, которая развивается быстро после экспозиции вероятного аллергена для пациента (от минут до нескольких часов):

- у взрослых отмечается снижение систолического АД  $< 90$  мм рт. ст. или на  $> 30\%$  индивидуального персонального значения;
- гипотония для детей определена как низкое, по сравнению с возрастной нормой, систолическое АД:  $< 70$  мм рт. ст. для детей от 1 мес. до 1 года;  $< 70$  мм рт. ст. — в возрасте 1–10 лет;  $< 90$  мм рт. ст. — в возрасте 11–17 лет или снижение систолического АД на  $30\%$ .

### Характеристика симптомов и клинических признаков анафилаксии

Время развития симптомов в зависимости от триггерного воздействия.

При IgE-зависимой анафилаксии — обычно в течение 2 ч, при приеме пищевых продуктов — в течение 30 мин, при введении лекарств и ужалении насекомых —  $< 30$  мин. Чем быстрее начало, тем тяжелее реакция и неблагоприятнее прогноз.

Наблюдаются изменения со стороны кожи и слизистых (самый частый клинический признак, выявляется у  $> 90\%$  пациентов):

- эритема, зуд, крапивница, ангиоотек, кореподобная сыпь, сокращение мышц, поднимающих волосы, или появление «гусиной кожи»;

- периорбитальный зуд, покраснение и отек, покраснение конъюнктивы, слезотечение;
- зуд в области губ, языка, неба и внешних слуховых ходов, а также отек губ, языка и язычка;
- зуд половых органов, ладоней, подошв.

Симптомы со стороны кожи, слизистой рта и горла отмечаются пациентом в первую очередь. Кожные симптомы особенно характерны для анафилаксии у детей. Зуд, особенно ладоней, стоп, головы может быть ранним признаком развивающейся анафилаксии. Однако необходимо отметить, что нарастающее развитие анафилаксии может наблюдаться и в отсутствие кожных проявлений [19, 137–139].

Респираторные симптомы наблюдаются у 40–70% пациентов (зуд в носу, заложенность носа, ринорея, чихание; зуд в горле и нехватка воздуха, дисфония, охриплость, стридор, сухой прерывистый кашель), со стороны нижних дыхательных путей – повышенная частота дыхания, одышка, чувство стеснения в груди, глубокий кашель, свистящие хрипы / бронхоспазм, снижение пиковой скорости выдоха, цианоз, остановка дыхания. Респираторные симптомы чаще наблюдаются у детей, в то время как для взрослых более характерны кардиоваскулярные расстройства [140]. Гастроинтестинальные симптомы (боль в животе, тошнота, рвота тягучей слизью, диарея, дисфагия) отмечаются у 30–45% пациентов [141], сердечно-сосудистые симптомы (боль в груди, тахикардия, брадикардия (реже), другие аритмии,

сердцебиение, гипотония, чувство слабости, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, шок, остановка сердца) – в 10–45% случаев [142–144]. Симптомы со стороны ЦНС (чувство обреченности, тревожность (у младенцев и детей, внезапные изменения в поведении, например, раздражительность, прекращение игры, прижимание к родителю), пульсирующая головная боль (до введения адреналина), измененное психическое состояние, головокружение, спутанность сознания, туннельное зрение, потеря способности к периферическому обзору, потеря ориентирования в пространстве) проявляются у 10–15% больных [19]. Другие симптомы – металлический привкус во рту, судороги и кровотечения из-за сокращений матки у женщин, шок – регистрируются у ~ 10% пациентов.

Для классификации анафилаксии по степени клинической тяжести предлагаются следующие критерии [3, 4, 9, 19]:

- анафилаксия 1-й степени – вовлечение 1 системы;
- анафилаксия 2-й степени – вовлечение > 1 системы, не опасное для жизни;
- анафилаксия 3-й степени – вовлечение > 1 системы, опасное для жизни;
- анафилаксия 4-й степени – угрожающее жизни событие с остановкой сердца.

На рис. 1 отражены основные симптомы анафилаксии в соответствии с тяжестью их проявления, необходимостью использования адреналина

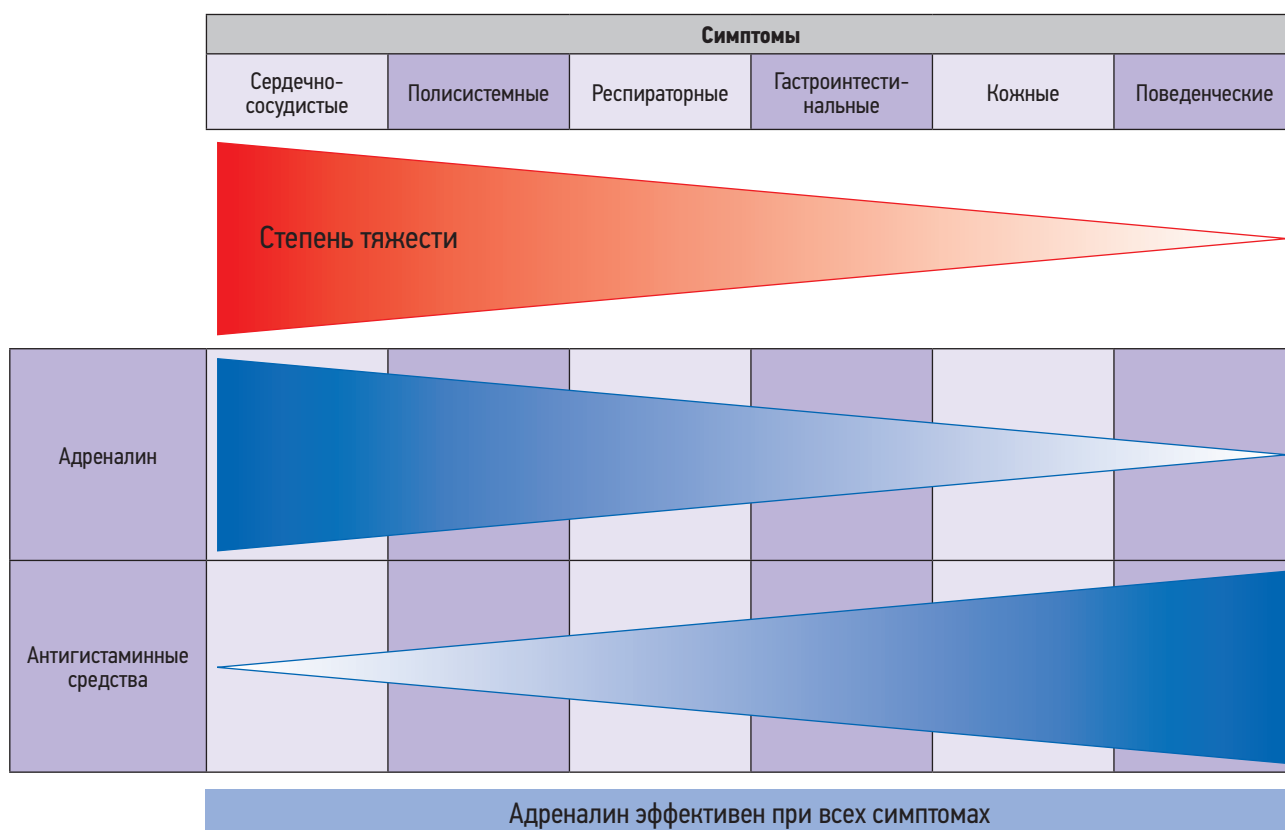


Рис. 1. Симптомы, ассоциированные с анафилаксией

и возможностью применения АГС [4]. На 2-фазные реакции приходится до 20% случаев анафилаксии, хотя это доказательства низкого качества. Они обычно развиваются в течение 4–12 ч после первых симптомов или признаков и могут быть более серьезными, чем начальные проявления. Отсрочка в введении адреналина (эпинефрина), недостаточная доза введенного адреналина или отказ от введения ГКС повышают риск 2-фазных реакций [4, 19, 145, 146].

#### **Симптомы и признаки серьезных истораживающих реакций**

Особостораживающие симптомы анафилаксии:

- бронхоспазм, свистящее дыхание;
- нарушение проходимости верхних дыхательных путей вследствие ангиоотека гортани (стридор, дисфония, афония или респираторный дистресс) – свидетельствуют о серьезности реакции и должны заставить клинициста быть готовым к оказанию немедленной помощи;
- изменение АД (у детей гипотензия и шок не относятся к типичным ранним проявлениям анафилаксии);
- гипотония – часто сопровождается чувством изменения сознания, чувством страха или потерей сознания;
- гастроинтестинальные и другие симптомы анафилаксии – например, острая боль в животе из-за спазмов кишечника, ассоциированная с рвотой и диареей, может быть клиническим проявлением тяжелой анафилаксии;
- появление признаков острого инфаркта миокарда, аритмии.

Сердце при анафилаксии нередко становится шоковым органом. В здоровом человеческом сердце тучные клетки обнаруживаются во всем миокарде и в интима коронарных артерий. У пациентов с ишемической болезнью сердца тучные клетки находятся в ткани атеросклеротических бляшек (где они вносят свой вклад в развитие атерогенеза). Тучные клетки, изолированные из сердечной мышцы пациентов, подвергавшихся трансплантации сердца, имеют на своей поверхности высокоаффинные FcεR1 и C5a комплемента. Активация тучных клеток человеческого сердца в пробирке с анти-IgE или анти-FcεR1 приводит к их дегрануляции и индуцирует высвобождение предсуществующих медиаторов (гистамин, триптаза, химаза, ренина), запускает синтез LTC4 (~ 18 нг / 10<sup>6</sup> клеток) и PGD2 (~ 18 нг/10<sup>6</sup> клеток). Эти медиаторы приводят к спазму коронарных артерий. По этим причинам анафилаксия может проявить субклиническую ишемическую болезнь сердца, несостоятельность коронарных артерий. В течение анафилаксии, таким образом, возможно развитие острого инфаркта миокарда, аритмии, даже если такие пациенты не получали противошоковые инъекции адреналина [147, 148].

#### **Лабораторные исследования, биомаркеры**

Диагноз анафилаксии является клиническим, он основывается на клинических критериях, описанных выше. Однако ретроспективная оценка может подддерживаться лабораторными тестами. Поскольку анафилаксия относится к неотложным ситуациям, приоритетным является использование клинических критериев для выявления анафилаксии (в остром контексте – для незамедлительного начала лечения) с забором крови для ретроспективного анализа уровня сывороточной триптазы и других биомаркеров диагноза анафилаксии [7, 9, 149].

Для ретроспективного подтверждения диагноза анафилаксии, выявления IgE-зависимого типа анафилаксии используются кожные пробы, но они могут быть проведены не ранее чем через 2–6 (4–8) нед. после острого эпизода [5–7], а также разнообразные лабораторные тесты: иммуноферментный анализ (ИФА); модифицированные варианты – твердофазный иммуноферментный анализ ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), хемилюминесцентный анализ (ИХЛА); хемифлюоресцентный анализ (ИФЛА); иммуноблоттинг (ИБ); *ImmunoCAP*<sup>®</sup>, *Phadiatop*<sup>®</sup>, в которых используется большой перечень аллергенов (доступно > 1 000), в т. ч. рекомбинантных [151–152]. Значительный прогресс в оценке риска анафилаксии был достигнут благодаря появлению методов компонентной диагностики аллергии: ISAC (*Immuno Solid-phase Allergen Chip – ISAC*<sup>®</sup>), FABER FABER (*P-Friendly Allergen Nano Bead Array – дружественная пациенту аллерген-нанобусиничная матрица*); *Centri Associati di Allergologia Molecolare* (одиночный и мультиплексный анализ; <https://www.caam-allergy.com/en/faber#version>); твердофазного иммуноферментного анализа на аллергочипе ALEX [154, 155].

В связи с вовлечением в процесс разных механизмов и разных органов и систем изучаются биомаркеры, на роль которых претендуют вазоактивные агенты, протеазы, протеогликаны, липиды, IL, цитокины, эозинофильный катионный белок (ЭКБ), продукты комплемент-контактной и свертывающей систем, циркулирующие белки, внеклеточные везикулы, микроРНК и метаболиты, химаза, карбоксипептидаза А3, PAF, базогранулин, дипептидилпептидаза-1, CCL-2, цитокины и другие различные медиаторы, описанные при анафилаксии [156–157]. Некоторые исследования показали значение монооксида азота (NO) как потенциального медиатора анафилаксии. Их полезность в качестве потенциальных биомаркеров анафилаксии детально обсуждаются в статьях, но среди изучаемых биомаркеров нет единого агента, который обеспечивал бы 100%-ную чувствительность и специфичность диагноза [158–160].

Анафилаксия остается клиническим диагнозом, и биомаркеры не играют никакой роли в неотложной помощи. Но им отведено важное место в последующей оценке аллергии специалистом с целью

подтверждения диагноза и разграничения мимикрирующих анафилаксию случаев. В ретроспективном подтверждении диагноза анафилаксии особое внимание направлено на триптазу и гистамин.

В первые часы после аллергической реакции у пациентов может повышаться уровень гистамина и сывороточной триптазы (последняя не является специфическим маркером анафилаксии, ее уровень может также использоваться для оценки системного мастоцитоза). На рис. 2 представлена динамика изменения сывороточной триптазы и гистамина в плазме крови и моче при анафилаксии [161]. Пик триптазы наблюдается через 60–90 мин после возникновения симптомов и остается повышенным до 3 ч, повышение уровня гистамина наблюдается в течение 1 ч.

Каждый человек имеет собственный уникальный базовый уровень общей триптазы, который, как правило, стабилен в течение долгого времени. Средний базальный уровень триптазы у здоровых лиц – 5 мкг/л [162–164]. Базовый уровень триптазы 10–20 мкг/л отражают повышенную нагрузку на тучные клетки, указывая на повышенный риск у пациентов с историей тяжелых анафилактических реакций. У пациентов с системным мастоцитозом уровни триптазы, как правило, постоянно > 20 мкг/л. Рандомизированные исследования показывают, что в редких случаях нормальный уровень триптазы может составлять до 25 мкг/л у здоровых лиц [165]. Общий уровень триптазы может быть повышен (> 20 мкг/л) при целом ряде патологических процессов: у больных системным мастоцитозом (СМ); при других состояниях, таких как гематологические заболевания (острый миелоцитарный лейкоз, миелодиспластические синдромы); иммунологических нарушениях

(гиперэозинофильный синдром); тяжелой почечной недостаточности или наследственных синдромах, таких как семейная триптаземия – недавно охарактеризованное генетически детерминированное заболевание с мультисистемными жалобами (нестойкая эритема кожи, ангионевротический отек, боль в животе, диарея, пищевая непереносимость, гипермобильность суставов, системная реакция на яд перепончатокрылых, эпизоды гипотензии) [166–168].

При анафилаксии отмечается повышение уровня триптазы, которая, однако, не является идеальным маркером анафилаксии, поскольку у 30–40% пациентов с анафилаксией уровень триптазы остается низким [169]. Измерение триптазы при анафилаксии рекомендуется для анализа количества высвобождаемой триптазы при дегрануляции тучных клеток. Процесс высвобождения триптазы при анафилаксии носит транзиторный характер и обычно проходит в течение 24–48 ч. Пиковый уровень триптазы наблюдается через 15–120 мин, затем медленно снижается в течение 3–6 ч и возвращается к нормальным значениям через 24–48 ч. В тяжелых случаях должен быть определен причинный агент, вызывающий скоротечное повышение уровня триптазы. Увеличение уровня триптазы чаще отмечаются при парентеральном, нежели оральном пути проникновения причинных агентов (рис. 2).

Для подтверждения диагноза анафилаксии целевая группа ЕААСI предлагает измерять триптазу в сыворотке в нескольких образцах [7]. Первый образец крови (пиковый уровень триптазы) следует взять как можно скорее после реакции (в течение 15 мин – 3 ч). Второй образец крови (базальный уровень триптазы) – после полного разрешения всех

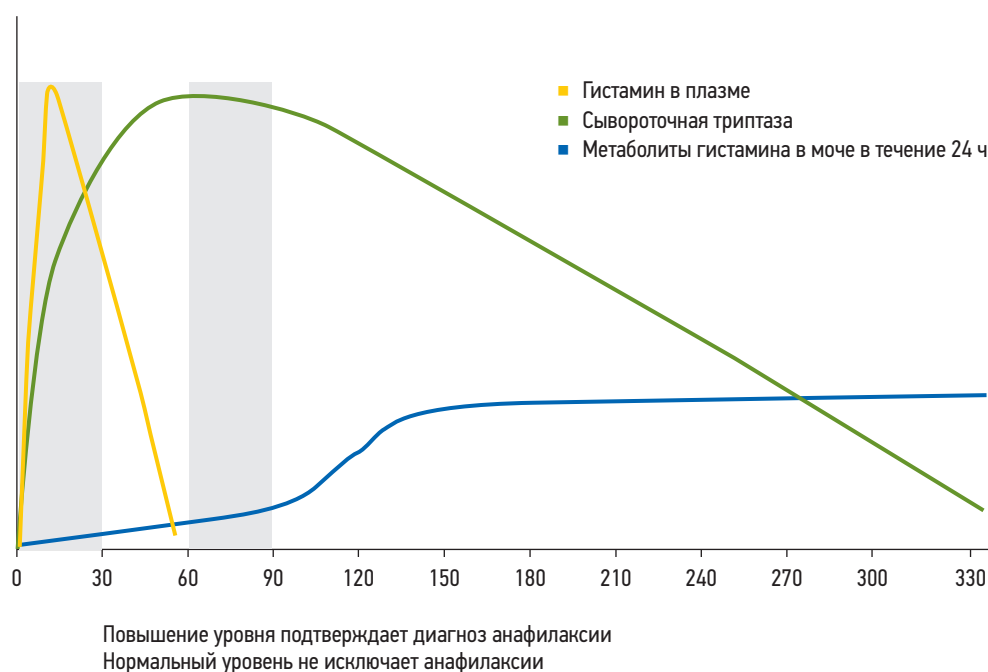


Рис. 2. Изменения уровня сывороточной триптазы и гистамина в плазме крови и моче при анафилаксии

клинических симптомов (в течение 24–48 ч или позже). Измерение концентрации данного белка тучных клеток рекомендуется проводить в острый период анафилаксии и в динамике на фоне исчезновения симптомов, не ранее 24–48 ч после острого эпизода (базальный уровень триптазы). Последнее крайне важно для пациентов с исходно низким базальным уровнем триптазы, так как в этом случае его повышение в острый период системной реакции более чем на значение, рассчитанное по формуле:  $1,2 \times$  базальный уровень (вне реакции) + 2 мкг/л, значительно для диагностики анафилаксии, даже если это значение находится в референсных пределах.

Триптаза (так же как гистамин и его метаболиты) не позволяет выявить причинно-значимый аллерген, а нормальный уровень триптазы и гистамина не исключает анафилаксию, особенно при фенотипах, где основными эффекторными клетками не являются тучные клетки [7, 170]. Высокие концентрации триптазы не являются специфичными исключительно для системных аллергических реакций [104]. Повышенный уровень триптазы > 12,4 мкг/л в отделении неотложной помощи при анафилаксии имеет положительную прогностическую ценность (до 93%) и отрицательную прогностическую ценность (до 17%).

Повышение сывороточного уровня триптазы часто подтверждает клинический диагноз анафилаксии при укусах (ужалении) насекомых или при инъекции ЛС у пациентов с внезапно развивающейся гипотонией. Однако содержание триптазы и гистамина часто может оставаться в пределах нормы у пациентов с анафилаксией, индуцированной пищевыми продуктами, или у пациентов с нормальным АД. Серийные измерения уровня триптазы во время анафилактического эпизода и измерения базового уровня после восстановления состояния могут быть более полезными, чем только одномоментное измерение. Определение других маркеров в сыворотке крови (РАФ, карбоксипептидазы и др.) пока рассматривается как экспериментальное [158–160].

### Дифференциальная диагностика

Клинически сходными с анафилаксией симптомами могут сопровождаться: острая генерализованная крапивница; БА; обморочные состояния (потеря сознания при вазовагальных обмороках наблюдается после болезненных инъекций, нервно-психического напряжения, не сопровождается падением АД, отмечается брадикардия; вазовагальный коллапс (нейропсихологическая реакция) проявляется слабым пульсом, бледностью кожных покровов, выраженным потоотделением, тошнотой; зуд кожи, крапивница, ангиоотек, тахикардия, затруднение дыхания и другие признаки, характерные для анафилаксии, отсутствуют); паническая атака (необъяснимый, мучительный для больного приступ тяжелой тревоги, сопровождаемый страхом, в сочетании с различными вегетативными, соматическими сим-

птомами); аспирация инородного тела (особенно в педиатрии) [1–9].

Следует принять во внимание признаки перечисленных состояний, отличающих их от анафилаксии.

- Для острого приступа БА нетипичны крапивница, ангиоотек, боль в животе, гипотензия.
- Для панических атак нетипичны крапивница, ангиоотек, свистящее дыхание, гипотензия.
- Для обмороков характерны бледность и потливость, отсутствие крапивницы, эритемы, респираторных симптомов и симптомов со стороны ЖКТ.

При синдроме оральной аллергии (англ. *oral allergy syndrome*), вызванном перекрестными реакциями между пыльцой и пищевыми продуктами, наблюдаются симптомы, напоминающие анафилаксию, но протекающие легче (зуд, покалывание и ангионевротический отек губ, языка, неба, горла и ушей после еды сырых, не прошедших тепловую обработку фруктов и овощей).

Может потребоваться дифференциальная диагностика с «синдромом ресторана». Так называют побочные эффекты после употребления пищи, содержащей усилитель вкуса глутамат натрия (головная боль, миалгия, эозинофилия) или сульфиты (бронхоспазм вследствие образования такого раздражителя, как SO<sub>2</sub>). Некоторые рыбы семейства скумбриевых (*Scombridae*), например тунец, макрель, скумбрия и т. п., в условиях хранения при повышенной температуре накапливают гистамин, который образуется из мышечного гистидина [1–9]. В этом случае характерное гистаминовое отравление, или скомброидоз, в отличие от анафилаксии, характеризуется появлением > 1 пострадавшего после употребления рыбы.

Мимикрировать под симптомы анафилаксии может повышение эндогенного гистамина при системном мастоцитозе, базофильной лейкемии, эхинококкозе. Требуют дифференциальной диагностики и синдромы с «приливами» (перименопаузальные, карциноидные, вегетативная эпилепсия, тиреоидная медуллярная карцинома) [12, 171].

Неорганические заболевания значительно реже являются поводом для дифференциальной диагностики. К ним относятся гипервентиляционный синдром, дисфункцию голосовых связок и синдром Мюнхгаузена (симулятивное расстройство, при котором человек симулирует, преувеличивает или искусственно вызывает у себя симптомы болезни, чтобы подвергнуться медицинскому обследованию, лечению, госпитализации, хирургическому вмешательству и т. п.). Совокупность клинических и анамнестических данных позволяют отличить АШ от других патогенетических форм шока (гиповолемический, кардиогенный, перераспределительный, септический или другой (например, повреждение спинного мозга).

Тщательный анализ клинических проявлений и их взаимосвязи с экспозицией аллергена или триггера позволяет дифференцировать анафилаксию от таких состояний, как неаллергический ангиоотек (например, индуцированный приемом ИАПФ),



уртикарный васкулит, синдром гипер-IgE с крапивницей, прогестероновая анафилаксия, феохромоцитома, синдром «красного человека», синдром повышенной капиллярной проницаемости, эмболия легочной артерии, кардиоваскулярные синдромы — инфаркт миокарда (сопровождается болью за грудиной с иррадиацией в нижнюю челюсть, левую руку и т. д.; одышка нарастает медленнее, обусловлена левожелудочковой недостаточностью), неврологические синдромы — инсульт, церебро-васкулярные расстройства, истерия (отсутствуют цианоз, дыхательная недостаточность (ДН) и артериальная гипотония; жалобы на покалывание и жжение, зуд не характерен; возможна симуляция у больных, перенесших АШ) [1–9, 172].

### Посмертный диагноз

Отсутствие надежных лабораторных биомаркеров и общих стандартных определений признаков и симптомов представляет собой главную проблему для клиницистов при необходимости констатировать анафилаксию, однако не менее трудной задачей является посмертный диагноз при проведении судебно-медицинской экспертизы. Значимые, уверенно определяемые посмертные изменения могут отсутствовать, так же как и свидетельства очевидцев и данные медицинской документации, а биологические жидкости (кровь, моча и др.) бывают недоступны или модифицируются в процессе танатогенеза [173–176].

К числу патологоанатомических признаков анафилаксии относят:

- жидкое состояние крови в сосудах трупа вследствие прижизненного или посмертного фибринолиза;
- ДВС-синдром (микроскопически проявляется наличием микротромбов в мелких венах и капиллярах, а также распространенных периваскулярных кровоизлияний в коже, слизистых оболочках и внутренних органах);
- депонирование крови в системе микроциркуляции (проявляется неравномерным кровенаполнением внутренних органов и признаками гиповолемии — «пустым сердцем», малым количеством крови в крупных венозных стволах и т. д.);
- шунтирование крови — уменьшение количества капилляров, их кровенаполнения и заполнение кровью преимущественно веноулярных отделов органов (характерно для почек, печени, легких);
- гипоксические повреждения органов и тканевой отек (сердце, легкие, желудок и кишечник, головной мозг, почки).

В миокарде появляются очаги повреждения, возможно развитие его инфаркта. При вскрытии может быть выявлено «пустое сердце» — под этим термином понимают сокращение венозного возврата от вазодилатации и перераспределение внутрисосудистого объема от центрального к периферийному отсеку. Характерны отек слизистой дыхательных путей (глотка, гортань, бронхи), бронхоспазм

и гиперсекреция слизи. Интерстициальная ткань легких и альвеолы отечны, могут появляться ателектазы («шоковое легкое»). В слизистой оболочке пищеварительной системы отмечаются острые эрозии и язвы, возможно развитие некрозов и кровотечений. Наблюдается отек и набухание тканей головного мозга. В почках в тяжелых случаях развивается кортикальный некроз. Следует отметить, что описанные выше морфологические изменения могут быть представлены в разной степени, что определяет клиническую картину АШ.

При микроскопическом исследовании возможно выявление дегрануляции тучных клеток в мягких тканях, эозинофилии в легких, сердце и других тканях. В лабораторных исследованиях определяется повышенный уровень сывороточной триптазы, гистамина, общего и аллерген-специфических сывороточных IgE. Существует необходимость в развитии новых потенциальных методов лабораторных, гистологических и иммунологических исследований для диагностики смерти от анафилаксии [177].

### Медицинская помощь при анафилаксии

При оказании помощи больным с анафилаксией важны следующие факторы: системный унифицированный подход к тактике ведения пациентов по протоколу лечения; доступность ЛС и оборудования; фактор времени; умение любого врача принять необходимые меры независимо от триггеров; регулярный тренинг медперсонала, самого больного и окружения по оказанию неотложной терапии. Не вызывает сомнения роль врача — аллерголога-иммунолога в обучении пациента, его окружения и медицинских работников оказанию самопомощи и неотложной помощи, в определении триггеров и факторов риска, разработке плана по элиминации аллергенов и назначению иммуномодуляции.

Международные и национальные клинические рекомендации базируются на систематических обзорах документов и публикациях о текущих терапевтических вмешательствах, на анализе клинического опыта, мнениях экспертов и консенсусах, результатах изучения клинико-эпидемиологических данных и показателей смертности, а также на экспериментальных данных. Пока нет оснований говорить о появлении новых фармакологических препаратов для лечения острых эпизодов анафилаксии. Однако все эксперты сходятся в том, что при анафилаксии безотлагательная инъекция адреналина имеет более солидную доказательную базу, чем использование других ЛС. Подчеркивается фундаментальное значение адреналина как средства неотложной помощи при анафилаксии (хотя существуют некоторые расхождения в выборе начальной дозы и способе его введения). Адреналин является единственным ЛС, повсеместно доступным во всех странах мира, хотя использование этого препарата не решает проблемы долговременного контроля и лечения анафилаксии [1–10, 178–180].

Медицинская помощь при анафилаксии включает 2 компонента:

- лечение остро возникших эпизодов;
- реализацию мероприятий, направленных на предотвращение повторных анафилактических реакций.

### Лечение острых эпизодов

Прежде всего необходимо быстро оценить состояние воздухоносных путей, дыхание, кровообращение и сознание пациента.

#### Вмешательства 1-й линии

При лечении острых эпизодов скорость оказания помощи является критическим фактором (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 3) [1–10, 181–184]. Препарат выбора – **адреналин**, все остальные ЛС представляют собой средства вспомогательной терапии (уровень А3) [1–10, 182–184]. Для введения адреналина оптимальным является использование аутоинъекторов (EpiPen®, Ana-Kit®, Twinject®) [185–188]. К сожалению, в России они не зарегистрированы, поэтому их заменой выступает шприц и ампульный раствор адреналина – пациенту необходимо держать их при себе [9].

Врач должен рекомендовать адреналин:

- лицам с анафилаксией, манифестирующей респираторными и кардиоваскулярными симптомами;
- лицам с БА, постоянно получающим противовоспалительную терапию, с эпизодами анафилаксии в анамнезе;
- индивидуально – пациентам с анафилаксией, проявляющейся гастроинтестинальными симптомами;
- лицам с идиопатической анафилаксией;
- при анафилаксии, вызванной физической нагрузкой.

Относительными показаниями для назначения адреналина являются:

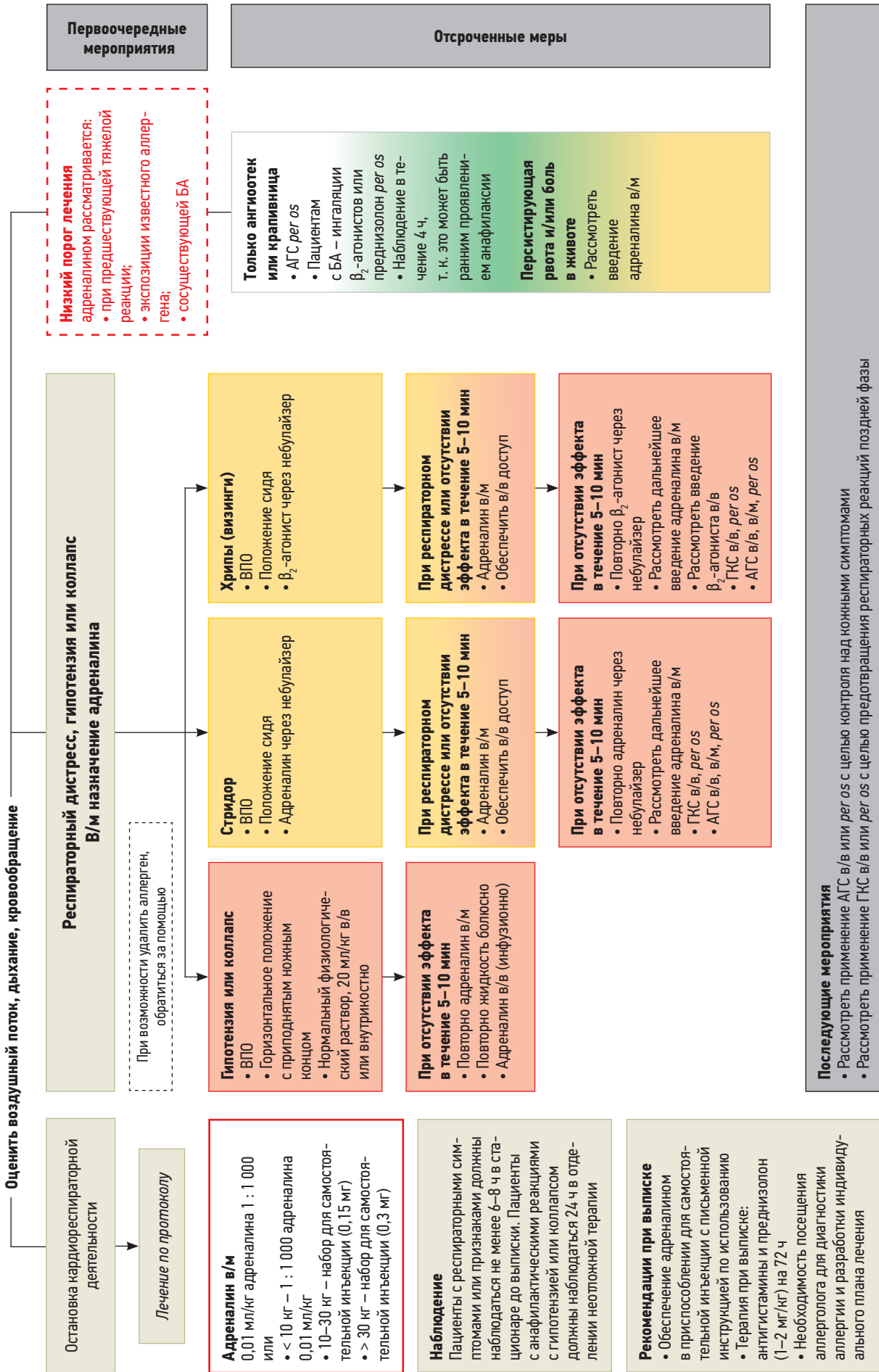
- реакция на следовые количества какого-либо пищевого продукта;
- любая аллергическая реакция на арахис или орехи в анамнезе;
- наличие в анамнезе предположительно анафилаксии в случае проживания пациента в отдаленном от больницы районе;
- пищевая аллергия у подростков.

По сути, отсутствуют противопоказания к назначению адреналина для лечения анафилаксии. Следует помнить, что это жизненно спасающая инъекция при анафилаксии. Необходима определенная осторожность при назначении адреналина лицам с тахикардией, кардиомиопатией при пищевой анафилаксии. Сами пациенты, а также родители детей с анафилаксией должны использовать адреналин в соответствии с предписанием врача [1–10, 188–192]. Однако в настоящее время многие не имеют адреналина и не умеют делать инъекции.

Для введения адреналина можно использовать разные способы. Предпочтительный способ – внутримышечное введение (в/м) в передне-латеральную поверхность бедра (убедительность – В, достоверность – 2). В/м введение обеспечивает высокую и быструю биодоступность препарата (в мышцах адреналин вызывает расширение сосудов, пик концентрации достигается через 10 мин), лучший профиль безопасности, более продолжительный эффект по сравнению с внутривенным (в/в) применением: адреналин 1 : 1000, 1 мг/мл, доза – 0,01 мл/кг, максимальная разовая дозировка для взрослых – 0,5 мг, для детей – 0,3 мг. Всем пациентам с анафилаксией, АШ при отсутствии ответа на 1-ю дозу рекомендуется не менее чем через 5 мин ввести повторную дозу эпинефрина в/м для достижения клинического эффекта (убедительность – С, достоверность – 5). При использовании аутоинъекторов адреналина для пациентов весом 7,5–25,0 кг первоначально вводимая доза составляет 0,15 мг, 25–30 кг – 0,3 мг, остальные могут получить 0,5 мг. При использовании аутоинъекторов доза адреналина может быть введена повторно через по крайней мере 5-минутный интервал. После инъекции адреналина больной не должен сразу садиться или вставать, так как это может приводить к синдрому пустой нижней полой вены, синдрому пустого желудка и внезапной смерти.

Подкожное введение не рекомендуется. В/в введение целесообразно при тяжелой анафилаксии и отсутствии ответа на в/м инъекцию или при сердечно-сосудистом коллапсе (доза – 0,1 мкг/кг/мин). Инфузия проводится на фоне мониторинга сердечной деятельности (необходимо помнить о возможном развитии гипертензивного криза или желудочковой аритмии). Ингаляционный путь – неэффективен для борьбы с системными проявлениями, поэтому такой путь введения при анафилаксии не рекомендуется. Однако он может оказаться полезным при отеке слизистой полости рта и ангиоотеке верхних дыхательных путей. В таком случае адреналин распыляют через небулайзер (2–5 мл, 1 мг/мл) в дополнение к в/м введению (убедительность – D) [9, 193, 194].

При невозможности осуществить в/в инфузию используется введение под язык или внутрикостное введение (специальным шприцем). Этот доступ признается значимым дополнением у взрослых, а также в педиатрической практике для переливания жидкости и введения медикаментов. Показания для внутрикостного доступа основываются на потребности в неотложном сосудистом доступе в ситуациях, когда попытки периферического в/в доступа недостижимы в течение 90 с или после 3 попыток, а задержка с обеспечением необходимого лечения подвергает опасности жизнь пациента. Для внутрикостной инфузии у детей традиционно выбирают проксимальный или дистальный отдел большеберцовой кости либо дистальный отдел бедренной, у взрослых – грудину или большеберцовая кость [195–199]. Протокол оказания неотложной помощи, рекомендованный экспертами EAACI и WAO, представлен на рис. 3 [4, 7].



**Рис. 3.** Схема оказания неотложной помощи при анафилаксии  
Примечание: ВПО – высокопоточная оксигенация; АГС – глюкокортикостероиды; АГС – антигистаминовые средства; в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно (енгургивенный); БА – бронхиальная астма.

### Вмешательства 2-й линии

Все перечисленные ниже процедуры соответствуют уровню убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5). Необходимо устранить триггер и, если возможно, вызвать специалистов (бригаду скорой помощи или врача – анестезиолога-реаниматолога) для быстрого проведения мероприятий. В зависимости от ведущего клинического синдрома обеспечивают правильное положение тела больного. При доминировании респираторного дистресса можно оставить пациента в положении сидя. При сосудистой нестабильности рекомендовано положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями, чтобы сохранить объем кровообращения. При развитии анафилаксии у беременных – полулежа, на левом боку, с приподнятыми нижними конечностями. Пациенты без сознания должны оставаться в положении лежа. Следует избегать внезапного резкого изменения положения тела.

Для лечения эпизодов острой анафилаксии всем пациентам рекомендуется **кислород** (через маску) со скоростью подачи 6–8 л/мин. Если после инъекции адреналина сохраняется гипотензия, требуется замещение жидкости, для чего вводят **коллоидные и кристаллоидные растворы** с целью восстановления объема циркулирующей крови. Дети должны получать 30 мл/кг в течение 1-го ч. Внутривенные инфузии рекомендуются пациентам с сердечно-сосудистой нестабильностью.

Адреналин, H1- и H2-АГС, а также ГКС применялись для больных с анафилаксией до начала эпохи рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и доказательной медицины. На сегодняшний день отсутствуют РКИ фармакотерапевтических вмешательств при анафилаксии, отвечающие стандартам доказательной медицины. Возможно, через некоторое время будут осуществимы РКИ применения H1- и H2-АГС и ГКС, что позволит усовершенствовать базу фактических данных и дополнительно обосновать выбор терапии. Однако по этическим причинам ни в данный момент, ни в ближайшем будущем невозможно проведение плацебо-контролируемых испытаний адреналина при анафилаксии [10, 200–201].

ГКС не рассматривают как препараты 1-й линии для лечения анафилаксии. Их эффект наступает не слишком быстро, не получены достаточные доказательства их эффективности в снижении риска поздней фазы. Для в/в введения может использоваться гидрокортизон или метилпреднизолон ацетат. Для предупреждения длительной и 2-фазной анафилаксии рекомендуется в/в вводить 1–2 мг/кг метилпреднизолон каждые 6 ч. Доказательная база лечения острых эпизодов анафилаксии ГКС на сегодня недостаточна. Нет убедительных аргументов ни «за», ни «против» их использования. Однако это не означает, что ГКС должны быть исключены из клинических рекомендаций по ведению больных с анафилаксией [4, 8–10].

Ингалируемые с помощью спейсера или через небулайзер  **$\beta_2$ -агонисты** могут быть полезными как дополнительная терапия бронхоспазма, связанного с анафилаксией. Однако доставка таких препаратов может быть нарушена при острой бронхообструкции, поэтому системное введение адреналина в любом случае считается 1-й линией (убедительность – С, достоверность – 5) [4, 202].

### Вмешательства 3-й линии

Системные АГС (сАГС) широко назначаются при анафилаксии, однако они продемонстрировали свою эффективность в симптоматической терапии кожных проявлений. **H1-блокаторы** могут оказаться полезными при раннем назначении и легких проявлениях аллергических реакций после экспозиции аллергена. Однако нет никаких доказательств их эффективности при анафилаксии (убедительность – С, достоверность – 5) [4, 9, 195, 202]. Их использование в основном базируется на клинических наблюдениях и никогда не должно приводить к отсрочке с введением адреналина.

Предпочтение отдается АГС с быстрым началом и значительной продолжительностью действия, неседативным (сиропы, растворы). Для в/в введения пригодны только АГС I поколения – димедрол и хлорфенирамин или супрастин. Димедрол вводится в дозе 1,25 мг/кг, не более 50 мг для детей; максимальная дневная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 200 мг. Рекомендуемые дозировки других АГС следующие: клемастин 0,1% – 2 мл (2 мг) для в/в или в/м введения взрослым, 25 мкг/кг в сутки, разделяя на 2 инъекции, для в/м введения детям; хлоропирамин 2% – 1 мл (20 мг) для в/в или в/м введения взрослым 1–2 мл, у детей начинают лечение с дозы 5 мг (0,25 мл); дифенгидрамин – 25–50 мг взрослым, детям весом < 35–40 кг – 1 мг/кг, максимально 50 мг [4, 9, 10, 162]. Существенным ограничением дифенгидрамина является возможное усугубление гипотензии при быстром в/в введении, поэтому взрослым его вводят медленно (не менее 5 мин). Запрещен при недоношенности и в период новорожденности [4, 8, 9, 195].

Одновременно с H1-блокаторами могут вводиться **H2-антагонисты**: ранитидин – 50 мг взрослым, 12,5–50,0 мг (1 мг/кг) детям, растворить в 20 мл 5%-ного раствора глюкозы, вводить в/в медленно не менее 5 мин; циметидин – 4 мг/кг взрослым. Комбинация H1- и H2-антагонистов может дать дополнительные преимущества перед терапией только H1-антагонистами при острых аллергических реакциях [203]. В связи с сообщениями о развитии гипотензии при внутривенном введении сАГС рекомендуется их назначение внутрь только при кожных симптомах.

Высокие дозы **будесонида** через небулайзер могут быть эффективными при отеке дыхательных путей (убедительность – С, достоверность – 5) и рекомендуются при клинических проявлениях стридора. **Глюкагон** обязательно вводят пациентам, получаю-

шим β-блокаторы (1–5 мл болюсно, затем титруют) [204]. У детей предложенные для взрослых варианты терапии H2-антагонистами и глюкогоном изучены крайне недостаточно [205].

В настоящее время для терапии аллергической БА рекомендован **омализумаб** – гуманизированные анти-IgE МА. Учитывая механизм действия, последние исследования расширили спектр его возможного клинического применения при пищевой аллергии и некоторых формах анафилаксии. Действие омализумаба основано на связывании циркулирующего IgE, уменьшении экспрессии рецептора IgE и снижении освобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов. Клинические испытания с использованием омализумаба у больных с пищевой аллергией привели к достижению толерантности у некоторых пациентов. Однако для того, чтобы подтвердить вышеизложенные выводы и определить подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу от омализумаба, необходимы большие многоцентровые исследования [206].

#### Алгоритм оказания помощи при анафилаксии

В большинстве клинических рекомендаций приведен алгоритм оказания помощи при анафилаксии, представленный ниже [1–10, 207].

1. Немедленное вмешательство в соответствии с письменной инструкцией по распознаванию и лечению анафилаксии.
  - А. Оценка проходимости воздухоносных путей, дыхания кровообращения и сознания. При возможности следует пригласить помощников из числа медперсонала или отделения неотложной терапии
  - В. Назначение адреналина 0,01 мг/кг или 1 : 1000 (1 мг/мл), максимум 0,5 мг (взрослые) или 0,3 мг (дети). При необходимости, в зависимости от имеющихся симптомов анафилаксии повторять в тех же дозах каждые 5–15 мин с учетом контроля клинических проявлений и симптомов и предотвращение развития более тяжелых симптомов, таких как ДН, гипотензия, шок и потеря сознания. Большинству пациентов достаточно 1 или 2 доз.
2. Возможные соответствующие последующие меры в зависимости от ответа на адреналин.
  - А. Уложить пациента в положение с опущенным головным концом.
  - В. Контроль за дыханием (может возникнуть необходимость в интубировании или трахеотомии).
  - С. Подача кислорода (6–8 л/мин) через лицевую маску или орофарингеально через мундштук.
  - Д. Обеспечение венозного доступа (через иглу или катетер с широким отверстием канюли (калибр 14–16)).
  - Е. Изотонический раствор хлорида натрия внутривенно для восстановления объема циркулирующей крови – 1–2 литра 0,9% быстро

(5–10 мл/кг в первые 5–10 мин у взрослых и 10 мл/кг у детей).

- Ф. По показаниям – кардиопульмональная реанимация с компрессией грудной клетки. Первоначально проводится ручная компрессия грудной клетки, после этого приступают к искусственному дыханию. У взрослых непрямой массаж сердца следует проводить при скорости 100–120 компрессий в минуту, глубиной 5–6 см. У детей этот показатель должен быть не менее 100 компрессий в минуту, глубиной 5 см (у младенцев – 4 см). Выполняемые одним лицом компрессия / вентиляция должны составлять соотношение 30 : 2.
  - Г. Регулярный контроль за состоянием пациента (АД, частота сердечных сокращений, респираторный статус, оксигенация). Продолжительность интенсивного наблюдения за пациентом – не менее 4 ч, этот период может быть и более 8–10 ч, а при тяжелой или затяжной анафилаксией – несколько дней.
3. Последующие вмешательства после инъекции адреналина, в соответствии с клиническими показаниями.
    - А. При необходимости – дополнительно инфузии 0,1%-ного раствора адреналина (0,1–0,2 мг).
    - В. Введение H1- и H2-АГС (если систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.).
    - С. Ингаляция через небулайзер β<sub>2</sub>-агонистов (например, сальбутамол) в случае развития бронхоспазма, резистентного к адреналину.
    - Д. Введение системных ГКС.
    - Е. Рассмотреть целесообразность введения вазопрессоров (например, допамина).
    - Ф. Рассмотреть целесообразность введения глюкогона для пациента, принимающего β-блокатор.
    - Г. Рассмотреть целесообразность введения атропина при симптоматической брадикардии.
    - Н. Решить вопрос о транспортировке в лечебное учреждение.
    - И. При кардиопульмональных нарушениях во время анафилаксии могут потребоваться дополнительные неотложные мероприятия (высокие дозы адреналина, реанимационное пособие в случае необходимости).

#### Наблюдение за пациентом, рекомендации при выписке из стационара

Пациенты с ДН и проявлениями только со стороны дыхательных путей должны оставаться под постоянным наблюдением по крайней мере 6–8 ч, а пациенты с гипотонией требуют тщательного мониторинга в течение как минимум 12–24 ч. Перед выпиской необходимо оценить риск будущих реакций и рекомендовать использование адреналина (лучше аутоинъектор) в случае опасности рецидива [1–10]. Следует предоставить пациенту письменную

рекомендацию по элиминации аллергенов (если это возможно) и других пусковых факторов анафилаксии. Также необходимо выдать больному инструкцию по применению адреналина (когда и как использовать) и направление к врачу-аллергологу для уточнения возможных триггеров, их оценки и определения вмешательств для минимизации риска последующих реакций. Пациенты и родители (опекуны, представители детей, воспитатели) должны быть оптимально оснащены и обучены, чтобы быть готовыми к оказанию помощи при возникновении реакций. В случае анафилаксии, индуцируемой пищей, больного направляют к врачу-диетологу. Целесообразно предоставить сведения о контактных лицах, группах поддержки пациентов, и интернет-ресурсах для получения дальнейшей полезной информации [1–10, 208].

### Доврачебная помощь при остро возникшей анафилаксии

Использование  $\beta_2$ -агонистов, АГС и ГКС внутрь дискутируется, так как может отсрочить жизненно важную инъекцию адреналина. Однако существует согласованная точка зрения по поводу того, что быстро действующие АГС *per os* должны быть назначены ребенку с острой аллергической реакцией независимо от прогноза ее тяжести. Оптимальны сиропы АГС (простота приема, быстрое поглощение и всасывание) [1–10].

### Стратегии по предотвращению повторных эпизодов анафилаксии

- При ужалении насекомых – аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) ядами.
- При проведении АСИТ (в т. ч. сублингвально) другими аллергенами – наблюдение за больным не менее 30 мин, не проводить АСИТ пациентам с плохо контролируемой БА.
- При лекарственной анафилаксии – исключение лекарственных препаратов и сходных компонентов.
- При ГЧ к РКС – фармакологическая премедикация (хотя это не всегда эффективно) по протоколу (АГС и сГКС).
- При аллергии к латексу – исключить использование изделий (важно для проведения стоматологических и хирургических вмешательств), исключить латексно-фруктовые перекрестные реакции.
- Для профилактики пищевой аллергии необходимо требовать от производителей четкую маркировку компонентов, входящих в пищевые продукты, обратить внимание лиц с пищевой анафилаксией на то, что питание вне дома может нести определенную опасность, если персонал ресторана или кафе недостаточно осведомлен о составе готового продукта.
- При АИФН – не есть ассоциированные с анафилаксией продукты за 4 ч до физической нагрузки,

исключить продукты с перекрестной реактивностью. Не заниматься спортом в одиночку.

- При идиопатической анафилаксии с частыми эпизодами – в течение 2–3 мес. сГКС и неседативные Н1-АГС, по возможности определение базального уровня триптазы для исключения системного вялотекущего бессимптомного мастоцитоза.

Рекомендации по предотвращению анафилаксии

у лиц группы риска включают:

- предписание по использованию адреналина;
- наличие ярких маркеров на медицинской документации о триггерах и аллергенах;
- обучение родителей и окружения – инструкции по исключению аллергена, инструкции по распознаванию симптомов анафилаксии, регулярный тренинг по самоинъекциям адреналина, ежегодный пересмотр рекомендаций, контроль за наличием набора для оказания неотложной помощи, контроль за наличием индивидуального плана действий, контроль за наличием плана действий для окружающих при развитии у ребенка (или взрослого пациента) анафилаксии.

Индивидуальные письменные планы должны содержать идентификационные данные (браслет, паспорт аллергика, медицинская карта и т. п.), контактные номера телефонов, перечень опасных аллергенов. Копии планов должны быть у родственников, медперсонала, если ребенок учится в школе – у администрации и медперсонала школы. Все инструкции должны быть написаны понятным языком и содержать пошаговый подход и изложение признаков бронхоспазма. Больные и их окружение, родители должны распознавать симптомы анафилаксии и быть готовы к оказанию самопомощи. В истории болезни четко обосновывают диагноз с указанием проведенной дифференциальной диагностики и указывают возможные факторы риска для повторных эпизодов анафилаксии [1–10].

### Примерный план действий при анафилаксии для пациентов и их окружения

Инструкция для пациентов, родителей (опекунов, воспитателей и др.) может быть сформулирована следующим образом.

«Если вы думаете, что у Вас (Вашего ребенка или другого лица) ранее были анафилактические реакции после возможного контакта с аллергическим причинным фактором (триггером) или после возможного контакта с аллергическим триггером впервые возникает любой из следующих симптомов, то это может означать, что у Вас (или Вашего ребенка, или другого лица) развивается анафилаксия. Для нее характерны такие симптомы:

- нарушение дыхания;
- отек языка;
- отек/уплотнение в горле;
- трудность глотания;
- затрудненность речи и/или хриплый голос;

- проблемы с дыханием (затрудненное дыхание, шумное, свистящее дыхание, хрипы и/или кашель);
- изменение сознания, чувство слабости, головокружение, спутанность сознания или потеря сознания;
- бледность или вялость, безразличие (у детей).

**Срочно выполните следующее:**

1. Немедленно введите адреналин внутримышечно в верхнюю наружную части бедра (если есть аутоинъектор – воспользуйтесь им).
2. Сразу вызовите скорую помощь, предупредив о том, что у пациента анафилактическая реакция.
3. Немедленно уложите пациента с анафилактической реакцией горизонтально: приподнимите его ноги, если возможно – подложите по ним подушку или валик. Если есть затруднение дыхания и пациенту легче дышать в положении сидя, оставьте его в таком положении (но не стоять вертикально!).
4. Если нет улучшения после 5 мин, введите вторую дозу адреналина (шприцем или через аутоинъектор).

**Обучение пациентов после перенесенной анафилаксии**

После анафилактической реакции необходимы соответствующие образовательные программы, полезные для профилактики и облегчения будущих событий. Если врач чувствует себя недостаточно подготовленным для этого, необходимо направить пациента к специалисту – аллергологу-иммунологу, который также может определить возможные причины анафилаксии с помощью аллергологического обследования. После проведения диагностики врач-аллерголог может рекомендовать с целью профилактики курсы АСИТ (например, при аллергии к ядам перепончатокрылых) или рассмотреть другие стратегии [6, 7, 9, 10, 209].

Неотъемлемой частью профилактики анафилаксии является использование тренингов и симуляционных технологий для улучшения клинической практики. Использование для обучения клинических сценариев на основе научно-разработанных методов обеспечивает в условиях неугрожающей среды для сотрудников освоение практических навыков, получение новых знаний, оценку компетенции, обратную связь для улучшения обслуживания пациентов и служат в качестве средства для ролевых игр в предполагаемых реальных клинических условиях, способствуют совершенствованию связи между дисциплинами [210, 211].

Особенности оказания медицинской помощи при анафилаксии у детей изложены в специальном документе, отражающих позицию WAO и EAACI, где подчеркивается, что адреналин является краеугольным камнем терапии (убедительность – А, достоверность – 3) и в больнице и вне лечебного учреждения (С) [7–10, 213, 214]. Каждому ребенку с анамнезом имевшейся ранее аллергической реак-

ции на пищевые продукты или другие аллергены следует оценить риск возможного развития в последующем (С). Предыдущие анафилактические реакции (В) и сосуществующая постоянная БА (D) являются индикаторами более высокого риска серьезной анафилактической реакции. Следует рассмотреть другие факторы, которые могут привести к неуправляемой анафилаксии: интенсивные реакции на минимальное количество аллергена; возможность одновременного влияния ингаляционного аллергена и кожного контакта; наличие в анамнезе даже умеренных реакций на арахис или лесные орехи; удаленность от лечебного учреждения; подростковый возраст (D). Предписание адреналина для самовведения обязательно для лиц из группы высокого риска анафилаксии (В). Индивидуальный план, образование лиц из окружения ребенка оказывают существенное влияние на предотвращение повторных эпизодов анафилаксии (С).

Рекомендации по предотвращению анафилаксии у детей группы риска предполагают: постоянный контроль за наличием набора для оказания неотложной помощи; контроль за наличием индивидуального плана действий для самого пациента и наличием плана действий для окружающих при развитии у ребенка анафилаксии. Для профилактики пищевой аллергии необходимо требовать от производителей четкой маркировки компонентов, входящих в пищевые продукты. У подростков с анафилаксией, имеющих более высокий риск фатального развития, методом глубинного интервью было установлено отсутствие согласованности между теоретическими знаниями по управлению рисками и реальной клинической ситуацией. Даже при высокой оценке подростками собственных знаний по предотвращению эпизодов анафилаксии в некоторых случаях у них развивались тяжелые реакции. Для более эффективного управления рисками с учетом высокой приверженности подростков к современным интернет-ресурсам разработаны и предложены стратегии использования социальных медиа [7].

**Особенности оказания медицинской помощи при анафилаксии во время беременности**

Для оказания медицинской помощи беременным женщинам при анафилаксии не следует забывать о важных модификациях протокола оказания неотложной помощи. Для этой уязвимой группы пациентов требуется не только быстрое введение адреналина, но и обеспечение высокопоточной кислородотерапии. Лучшей позицией во время подачи кислорода является положение женщины на левом боку. В таком положении в организме матери все органы находятся в удовлетворительном положении, плод тоже снабжается всем необходимым. Беременная матка не пережимает нижнюю полую вену и не препятствует венозному возврату к сердцу. В отличие от ситуации с компрессией нижней полой вены, АД не падает, и при систолическом АД  $\geq 90$  мм рт. ст.

обеспечивается адекватная перфузия плаценты. При возникновении анафилаксии в период беременности требуется непрерывный мониторинг состояния матери и плода. Проведение мероприятий сердечно-легочной реанимации, непрерывной компрессии / декомпрессии грудной клетки при больших сроках беременности, особенно у женщин с избыточным весом, может быть затруднено. Иногда требуется экстренное кесарево сечение [215, 216].

### **Иммуномодуляция и формирование толерантности**

Изучается возможность формирования долговременной толерантности к пищевым продуктам при использовании подкожной, оральной и сублингвальной АСИТ пищевыми аллергенами. Проведены РКИ эффективности и безопасности АСИТ аллергенами арахиса, однако пока этот метод не рекомендуется для рутинной клинической практики [217, 218]. Опасность нежелательных эффектов от АСИТ ядами перепончатокрылых может быть снижена путем премедикации (адреналин, преднизолон, H1-АГС, анти-IgE МА). При лекарственной аллергии в случае невозможности замены на препараты другой группы возможно проведение десенситизации ускоренным методом.

Для снижения риска случайной аллергической реакции у лиц с ГЧ на пищевые продукты в обществе подготовлен специальный согласительный документ, который предназначен для обеспечения безопасности всех возрастных групп начиная с раннего детства и школьного периода до зрелого возраста по выбору соответствующей безопасной пищи от поставщиков нерасфасованного питания, включая рестораны, пекарни, торговлю готовой продукцией на вынос, гастрономические прилавки и фастфуд. Предоставление людям с пищевой аллергией, их семьям, организациям пациентов, общественности, врачам, политикам информации об управлении рисками анафилаксии может оптимизировать процесс принятия законодательных решений на местном и национальном уровне. Образование лиц, подвергающихся риску пищевой анафилаксии, членов их семей, сверстников, окружения, третьих лиц (медицинских сестер в школе и учителей), а также работников сети общественного питания, домашних кухонь, ресторанов могут снизить риск серьезных реакций, в т. ч. со смертельным исходом. Осведомленность важна для того, чтобы избежать случайного воздействия аллергенных продуктов и оказать своевременную первую помощь в случае развития неблагоприятных реакций [219, 220].

### **Профилактика анафилаксии**

Неотъемлемую часть профилактики анафилаксии составляют тренинги и симуляционные технологии, цель которых является улучшение клинической практики. Клинические сценарии, разработанные на основе научных методов, позволяют специали-

стам в неугрожающей обстановке освоить практические навыки, получить новые знания, оценить собственную компетентность и укрепить междисциплинарные связи. В настоящее время активно развиваются инструменты мобильного здравоохранения, предназначенные для пациентов с анафилаксией. Потенциальными заинтересованными сторонами являются сами пациенты, а также врачи и сотрудники организаций, специализирующиеся на аллергии. Учебные материалы позволяют повысить уровень знаний не только в этих целевых группах, но и среди учителей, медицинских сестер, дошкольного персонала, членов семьи и других лиц, которые могут столкнуться с необходимостью действовать во время анафилактической реакции.

Распознавать ключевые симптомы помогают наглядные материалы (фотографии, видео). Эффективность мер при острых состояниях, особенно использование аутоинъекторов адреналина, можно улучшить с помощью планов действий по анафилаксии, реализуемых в рамках технологий *mHealth*. Такая поддержка может быть осуществлена в форме прямых аудиоинструкций или автоматических экстренных вызовов. Новые системы оповещения для выявления носителей аутоинъекторов адреналина и отделений неотложной помощи в настоящее время находятся в стадии разработки и требуют дальнейшей оценки.

### **Заключение**

Анафилаксия – тяжелая жизнеугрожающая реакция, основным механизмом развития которой является высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, других клеток-мишеней с участием иммунологических механизмов или без него. Антигены, опосредующие анафилаксию, преимущественно относятся к изотипу IgE. Зачастую триггерами выступают пища, лекарства, латекс, укусы насекомых. Также возможна идиопатическая анафилаксия. Симптомы развиваются в первые минуты после контакта с аллергеном или провоцирующим агентом, реже бывают отсроченными, двуфазными или затяжными. Лечение начинается с элиминации аллергена или триггера, и 1-й линией фармакотерапии является инъекция адреналина. Адреналин – краеугольный камень терапии и в больнице, и вне больничных учреждений. Другие методы лечения анафилаксии традиционно включают H1- и H2-АГС и ГКС. В современных публикациях и систематических обзорах не представлены данные об их эффективности в лечении анафилаксии, не продемонстрировано их влияние на уменьшение выраженности обструкции в верхних и нижних отделах дыхательных путей, желудочно-кишечных симптомов или шока. ГКС вряд ли могут быть полезны в лечении острой анафилаксии. Они начинают действовать позднее (эффект – через 4–6 ч), в отличие от адреналина. Как считается, ГКС играют роль в предотвращении поздней, отсроченной фазы анафилаксии, однако доказательств этого недостаточно.



В качестве индикаторов повышенного риска тяжелой реакции рассматривают предыдущие анафилактические реакции и сопутствующую постоянную БА. У каждого пациента с анамнезом предыдущей аллергической реакции на пищу или другой аллерген необходимо провести оценку риска, чтобы выделить их роль как причину высокого риска анафилаксии и исключить реакцию на малые количества аллергена, поступающего ингаляционным путем или при контактном воздействии (например, арахис или лесной орех). Важные компоненты помощи больным – образование и профилактика. Индивидуальный подход, обучение родителей, детей и окружения позволяют предотвратить повторенные эпизоды анафилаксии. Оценка факторов риска и план действий имеют решающее значение для лиц, проживающих в удаленных зонах от ЛПУ, а также для подростков.

### Литература

1. Simons FER et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis/WAO POSITION PAPER, WAO J. 2011; 4: 13-36.
2. Simons FER. et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 389-399.
3. Simons FER., Ledit RF, Arduoso V et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 162: 193-204.
4. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 1026-1045.
5. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 482-491.
6. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2019. 52-69.
7. Muraro A, Worm M, Alviani C et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77(2): 357-377. doi: 10.1111/all.15032.
8. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020; 13(10): 100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, анафилактического шока 2022. URL: [https://gaaci.ru/education/clinic\\_recomendations/185.html](https://gaaci.ru/education/clinic_recomendations/185.html).
10. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2019. 52-69.
11. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR et al. Diagnosis and management of drug induced anaphylaxis in children: an EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30: 269-276. doi: org/10.1111/pai.13034.
12. Fernandez-Bravo S, Palacio Garcia L, Requena-Robledo N. et al. Anaphylaxis: mediators, biomarkers, and microenvironments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022; 32(6): 419-439. doi: 10.18176/jiaci.0854.
13. Weiler CR, Schrijvers R, Golden DBK. Anaphylaxis: advances in the past 10 years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(1): 51-62. doi: 10.1016/j.jaip.2022.09.019.
14. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 477-480. e1-42.
15. Tanno LK, Demoly P. Allergy in the World Health Organization's International Classification of Diseases (ICD)-11. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (Suppl 27): 5-7. doi: 10.1111/pai.13616.
16. Tanno LK, Demoly P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021; 21(2): 168-174. doi: 10.1097/ACI.0000000000000722.
17. Tham EH, Leung ASY, Pacharn P. et al. on behalf of the APAPARI Anaphylaxis Study Group. Anaphylaxis – lessons learnt when East meets West. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30: 681-688. doi: 10.1111/pai.13098.
18. Panesar S.S. et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013; 68(11): 1353-1361.
19. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of allergy and anaphylaxis. *Emerg Med Clin North Am.* 2022; 40(1): 1-17. doi: 10.1016/j.emc.2021.08.007.
20. Tanno LK, Chalmers R, Bierrenbach AL et al. Joint Allergy Academies. Changing the history of anaphylaxis mortality statistics through the World Health Organization's International Classification of Diseases-11. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(3): 627-633. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.013.
21. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(2): 6. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7.
22. Liu W, Wu Y, Wang J et al. Meta-analysis of the prevalence of wheat allergy worldwide. *Nutrients.* 2023; 15(7): 1564. doi: 10.3390/nu15071564.
23. Panesar SS et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: protocol for a systematic review. *Clin. Transl. Allergy.* 2013; 3(1): 9.
24. Jerschow E. et al. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 34(6): 1318-1328.
25. Сафина Л.Ф., Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. и др. Анафилактический шок: ретроспективный анализ госпитализаций по данным аллергологического отделения города Казани. *Практ. мед.* 2014; 7(83): 91-95.
26. Epstein TG et al. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reac-

- tions. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2, N 2. P. 161-167.
27. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43(12): 1333-41. doi: 10.1111/cea.12211.
28. Renaudin JM et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013; 68(7): 929-937.
29. Decker WW et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(6): 1161-1165.
30. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F et al. Vaccine Safety Datalink Team. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(3): 536-42. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.033.
31. Dinakar Ch. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Rep.* 2012; 12(6): 641-649.
32. Worm M. Epidemiology of anaphylaxis. *J. Ring. Basel Karger.* 2010. 12-21.
33. Greenberger PA. Anaphylaxis. Ch. 24. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(3): S80-S83.
34. Rankin KE, Sheikh A. Serious shortcomings in the management of children with anaphylaxis in Scottish schools. *PLoS Med.* 2006; 3(8): e326.
35. Gaeta TJ et al. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98(4): 360-365.
36. Ross MP et al. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J. Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1): 166-171.
37. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: underdiagnosed, underreported, and undertreated. *Am. J. Med.* 2014; 127(Suppl 1): 1-5.
38. Hocagil H, Karakilic E, Hocagil C et al. Underdiagnosis of anaphylaxis in the emergency department: misdiagnosed or miscoded? *Hong Kong Med J.* 2013; 19(5): 429-33. doi: 10.12809/hkmj133895.
39. Gaeta TJ et al. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98(4): 360-365.
40. Gupta RS et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011; 128(1): e9-17.
41. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119(4): 1016-1018.
42. Panesar SS et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013; 68(11): 1353-1361.
43. Hockenhull J et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedin® for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol. Assess.* 2012; 16(12): 1-110.
44. Mikhail I, Stukus DR, Prince BT. Fatal anaphylaxis: epidemiology and risk factors. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021; 21(4): 28. doi: 10.1007/s11882-021-01006-x.
45. Navalpakam A, Thanaputkaiporn N, Poowuttikul P. Anaphylaxis: long-term management and resources. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44(1): 35-44. doi: 10.2500/aap.2023.44.220089.
46. Stiles SL, Roche I, Said M et al. Overview of registries for anaphylaxis: a scoping review. *JBIEvid Synth.* 2022; 20(11): 2656-2696. doi: 10.11124/JBIES-21-00182.
47. Lieberman P.L. et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the ACAAI Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(5): 596-602.
48. Cianferoni A. et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ. J.* 2013; 6(1): 14.
49. Russell S, Monroe K, Losek JD. Anaphylaxis management in the pediatric emergency department: opportunities for improvement. *Pediatr. Emerg. Care.* 2010; 26(2): 71-76.
50. Gupta RS et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011; 128(1): e9-17.
51. Gupta RS et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011; 128(1): e9-17.
52. Hofmann SC et al. IgE detection to alpha/beta/gamma-gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy.* 2012; 67(11): 1457-1460.
53. Takahashi H et al. Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42(8): 1293-1298.
54. Wolver SE et al. A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat. *J. Gen. Intern. Med.* 2012; 28(2): 322-325.
55. Siracusa A et al. Occupational anaphylaxis – an EAACI task force consensus statement. *Allergy.* 2015; 70(2): 141-152.
56. Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(4): 625-636.
57. Muglia C, Kar I, Gong M et al. Anaphylaxis to medications containing meat byproducts in an alpha-gal sensitized individual. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2015; 3: 796-797.
58. Wolver SE et al. A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat. *J Gen Intern Med.* 2012.

59. Saleh H et al. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clin Mol Allergy*. 2012; 10(1): 5.
60. Шабанов Д.В., Федоскова Т.Г., Мартынов А.И. и др. Особенности диагностики аллергии на яд перепончатокрылых. *Рос. аллергол. журн.* 2018; 15(2): 37-41. doi: 10.36691/RJA161.
61. Bilo MB, Pravettoni V, Bignardi D et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019; 29(3): 180-205.
62. Tracy JM, Khan FS, Demain JG. Insect anaphylaxis: where are we? The stinging facts 2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12(4): 400-405.
63. Ochfeld EN, Greenberger PA. Stinging insect allergy and venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(6): 372-375. doi: 10.2500/aap.2019.40.4250.
64. Moneret-Vautrin DA. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults. *Med. Sci. Paris.* 2010; 26(8/9): 719-723.
65. Hanschmann T, Francuzik W, Dölle-Bierke S et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis-data from the european anaphylaxis registry. *Allergy*. 2022. doi: 10.1111/all.15612.
66. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Горячкина Л.А. и др. Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах. *Фарматека*. 2013. Спец. вып.: аллергология / дерматология. 8-16.
67. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014.
68. Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., Лебединский К.М. и др. Профилактика и лечение периоперационной анафилаксии и анафилактического шока. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 1-2: 82-90.
69. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2016; 4: 7-12 (Ч. 1); 2016; 5: 82-88 (Ч. 2).
70. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1169-1178.
71. Ponvert C. Allergic and non-allergic hypersensitivity to non-opioid analgesics, antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: epidemiology, clinical aspects, pathophysiology, diagnosis and prevention. *Ponvert Arch. Pediatr.* 2012; 19(5): 556-560.
72. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
73. Lieberman, P. The risk and management of anaphylaxis in the setting of immunotherapy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26(6): 469-474.
74. Cronin J. et al. A review of a paediatric emergency department vaccination programme for patients at risk of allergy/anaphylaxis. *Acta Paediatr.* 2012; 101(9): 941-945.
75. Norred CL. Anesthetic-induced anaphylaxis. *AANA J.* 2012; 80(2): 129-140.
76. Specia SJ, Boynes SG, Cuddy VA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent. Clin. North. Am.* 2010; 54(4): 655-664.
77. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 428-433.
78. Puxeddu I, Giori L, Rocchi Vm et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 123-124.
79. Dejoux A, de Chaisemartin L, Bruhns P et al. Neuromuscular blocking agent induced hypersensitivity reaction exploration: an update. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40(2): 95-104. doi: 10.1097/EJA.0000000000001765.
80. Takazawa T, Yamaura K, Hara T et al. Working Group for the Preparation of Practical Guidelines for the Response to Anaphylaxis, Safety Committee of the Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guidelines for the response to perioperative anaphylaxis. *J Anesth.* 2021; 35(6): 778-793. doi: 10.1007/s00540-021-03005-8.
81. Burla MJ, Brody AM, Welch RD, Favot MJ. Anaphylactic reaction after ongoing exposure to hair glue: a novel case report. *J Emerg Med.* 2015; 48(1): e5-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.09.036.
82. Basagana M. et al. Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 159: 143-146.
83. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017; 129(11): 1420-1427. doi: 10.1182/blood-2016-09-731893.
84. Povesi Dascola C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 43.
85. Parente R, Giudice V, Cardamone C et al. Secretory and membrane-associated biomarkers of mast cell activation and proliferation. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7071. doi: 10.3390/ijms24087071.
86. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo V. Infant anaphylaxis: a diagnostic challenge. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021; 21(2): 12. doi: 10.1007/s11882-021-00990-4.
87. Gallagher M. et al. Strategies for living with the risk of anaphylaxis in adolescence: qualitative study of young people and their parents. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21(4): 392-397.
88. Muraro A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62(8): 857-871.
89. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(3): 597-606.
90. Simionescu AA, Stanescu AMA, Popescu FD. State-of-the-art on biomarkers for anaphylaxis in obstetrics. *Life (Basel).* 2021; 11(9): 870. doi: 10.3390/life11090870.

91. Kuder MM, Baird R, Hopkins M, Lang DM. Anaphylaxis in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023; 43(1): 103-116. doi: 10.1016/j.iac.2022.07.004.
92. Rossi CM, Lenti MV, Di Sabatino A. Adult anaphylaxis: a state-of-the-art review. *Eur J Intern Med.* 2022; 100: 5-12. doi: 10.1016/j.ejim.2022.03.003.
93. Ventura MT, Boni E, Taborda-Barata L et al. Anaphylaxis in elderly people. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022; 22(6): 435-440. doi: 10.1097/ACI.0000000000000855.
94. Simons et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization J.* 2014; 7: 9.
95. Moneret-Vautrin DA. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults. *Med. Sci. Paris.* 2010; 26(8-9): 719-723.
96. Gonzalez-Perez AJ et al. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5): 1098-1104.
97. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30(9): 1674-1678.
98. Gonzalez-Perez AJ et al. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5): 1098-1104.
99. Worm M et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012; 67(5): 691-698.
100. Campbell RL. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(5): 401-406.
101. Triggiani M et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153(Suppl. 1): 7-11.
102. Triggiani M et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153(Suppl. 1): 7-11.
103. Andersen Ch.L. et al. Systemic mastocytosis – a systematic review. *Dan. Med. J.* 2012; 59(3): A4397.
104. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 349-355.
105. Worm M., Babina M., Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013; 11(1): 44-50.
106. Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017; 129: 1420-1427.
107. Tracy JM, Khan FS, Demain JG. Insect anaphylaxis: where are we? The stinging facts 2012. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12(4): 400-405.
108. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1169-1178.
109. Astafyeva NG, Gamova IV, Kobzev DYU et al. Problems of the patient, the physician, the community. *Эффе́кт. фармако́теп.* 2016; 36: 38-49.
110. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(1): 144-149.
111. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018; 11: 121-142. doi: 10.2147/JAA.S159411.
112. Bilò MB, Martini M, Tontini C et al. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021; 53(1): 4-17. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.158.
113. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(2): 321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012.
114. Fernandez-Bravo S, Palacio Garcia L, Requena-Robledo N et al. Anaphylaxis: mediators, biomarkers, and microenvironments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022; 32(6): 419-439. doi: 10.18176/jiaci.0854.
115. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1550-1551.
116. Jagdis A, Vadas P. Omalizumab effectively prevents recurrent refractory anaphylaxis in a patient with monoclonal mast cell activation syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 115-116.
117. Khoudoun MV, Strait R, Armstrong L et al. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 12413-18.
118. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
119. Korosec P, Turner PJ, Silar M et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3): 750-758.
120. Gill P, Jindal NL, Jagdis A, Vadas P. Platelets in the immune response: revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(6): 1424-1432.
121. Idborg H, Pawelzik SC. Prostanoid metabolites as biomarkers in human disease. *Metabolites.* 2022; 12(8): 721. doi: 10.3390/metabo12080721.
122. Nassiri M, Eckermann O, Babina M et al. Serum levels of 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF 2 and cysteinyl leukotrienes are useful biomarkers of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 312-314.e7.
123. Czolk R, Klueber J, Sørensen M et al. IgE-mediated peanut allergy: current and novel predictive biomarkers for clinical phenotypes using multi-omics approaches. *Front Immunol.* 2021; 11: 594350. doi: 10.3389/fimmu.2020.594350.
124. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 428-33.
125. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 123-124.
126. Beck SC, Wilding T, Buka RJ et al. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evi-

- dence and perspectives. *Front. Immunol.* 2019; 10: 494. doi: 10.3389/fimmu.2019.00494.
127. Smith PK, Nilius B. Transient receptor potentials (TRPs) and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(1): 93-100.
128. Parente R, Giudice V, Cardamone C et al. Secretory and membrane-associated biomarkers of mast cell activation and proliferation. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7071. doi: 10.3390/ijms24087071.
129. Dejoux A, de Chaisemartin L, Bruhns P et al. Neuromuscular blocking agent induced hypersensitivity reaction exploration: an update. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40(2): 95-104. doi: 10.1097/EJA.0000000000001765.
130. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy.* 2013; 68(4): 417-424. doi: 10.1111/all.12126.
131. Povesi Dascola C., Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 43.
132. Ansley L. et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy.* 2015; 70(10): 1212-1221.
133. Blatman KH, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. Ch. 25. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(3 Suppl.): S84-S87.
134. Pushparaj PN et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(34): 13877.
135. Harduar-Morano L. et al. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(1): 98-104.
136. Arnold JJ, Williams PM. Anaphylaxis: recognition and management. *Am. Fam. Physician.* 2011; 84(10): 1111-1118.
137. Trogen B, Jacobs S, Wang J. Disparities in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023; 23(1): 13-19. doi: 10.1007/s11882-022-01053-y.
138. Motosue MS, Li JT, Campbell RL. Anaphylaxis: epidemiology and differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022; 42(1): 13-25. doi: 10.1016/j.iac.2021.09.010.
139. Moret F, Morel V, Pham Huu Thien HP et al. Anaphylaxie: mise à jour [Anaphylaxis: an update]. *Rev Med Suisse.* 2022; 18(801): 2032-2037. French. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.801.2032.
140. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in children and adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021; 41(4): 627-638. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.009.
141. Costantino A, Aversano GM, Lasagni G et al. Diagnostic management of patients reporting symptoms after wheat ingestion. *Front Nutr.* 2022; 9: 1007007. doi: 10.3389/fnut.2022.1007007.
142. Park H, Kim SM, Kim WY. Cardiac arrest caused by anaphylaxis refractory to prompt management. *Am J Emerg Med.* 2022; 61: 74-80. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.035.
143. Soar J, Becker LB, Berg KM et al. Cardiopulmonary resuscitation in special circumstances. *Lancet.* 2021; 398(10307): 1257-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01257-5.
144. McLure M, Eastwood K, Parr M, Bray J. A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis. *Resuscitation.* 2021; 159: 137-149. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.10.001.
145. Dribin TE, Sampson HA, Camargo CA Jr et al. Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: a multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(5): 1089-1096. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.015.
146. Weiler CR, Schrijvers R, Golden DBK. Anaphylaxis: advances in the past 10 years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(1): 51-62. doi: 10.1016/j.jaip.2022.09.019.
147. Pejic AV, Milosavljevic MN, Jankovic S et al. Kounis syndrome associated with the use of diclofenac. *Tex Heart Inst J.* 2023; 50(1): e217802. doi: 10.14503/THIJ-21-7802.
148. de Gregorio C, Ferrazzo G, Koniari I, Kounis NG. Acute coronary syndrome from scombroid poisoning: a narrative review of case reports. *Clin Toxicol (Phila).* 2022; 60(1): 1-9. doi: 10.1080/15563650.2021.1959605.
149. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021; 53(1): 4-17. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.158.
150. Рыбникова Е.А., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии – в помощь практикующему врачу. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021; 5(1): 43-49. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49.
151. Takazawa T, Yamaura K, Hara T et al. Working Group for the Preparation of Practical Guidelines for the Response to Anaphylaxis, Safety Committee of the Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guidelines for the response to perioperative anaphylaxis. *J Anesth.* 2021; 35(6): 778-793. doi: 10.1007/s00540-021-03005-8.
152. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Романова Т.С. Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии. М., 2022. URL: [https://raaci.ru/dat/pdf/KR/project\\_lek\\_2022.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/KR/project_lek_2022.pdf).
153. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C et al. on behalf of the ISAC Study Group. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy* 2012; 67: 1557-1564.
154. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28.
155. Idborg H, Pawelzik SC. Prostanoid metabolites as biomarkers in human disease. *Metabolites.* 2022; 12(8): 721. doi: 10.3390/metabo12080721.
156. Ревякина В.А., Мухортых В.А., Ларькова И.А. и др. Оценка биомаркеров воспаления при использовании мультиштаммового пробиотика в комплексной терапии пищевой аллергии у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(2): 68-74.
157. Beck SC, Wilding T, Buka RJ et al. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evi-

- dence and perspectives. *Front. Immunol.* 2019; 10: 494. doi: 10.3389/fimmu.2019.00494.
158. Galvan-Blasco P, Gil-Serrano J, Sala-Cunill A. New biomarkers in anaphylaxis (beyond tryptase). *Curr Treat Options Allergy.* 2022; 9(4): 303-322. doi: 10.1007/s40521-022-00326-1.
159. Sala-Cunill A, Guilarte M, Cardona V. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018; 18(5): 370-376. doi: 10.1097/ACI.0000000000000472.
160. Есакова Н.В., Лебедева А.А., Пампура А.Н. Биомаркеры анафилаксии. *Медицинский вестник Юга России.* 2022; 13(3): 137-147. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-3-137-147.
161. Lockey RF, Kaliner MA, Simons FER et al. GLORIA Module 8: Anaphylaxis WAO Expert Panel. Additional contributor: A. Sheikh.
162. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F. et al. Serum tryptase measurement in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk. Lymphoma.* 2002; 43: 1097-1105.
163. Мачарадзе ДШ. Триптаза у детей в практике аллерголога. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021; 1(64): 4-14. doi: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14.
164. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: from infancy to maturity. *Allergy.* 2019; 74(1): 53-63. doi: 10.1111/all.13657.
165. Parente R, Giudice V, Cardamone C et al. Secretory and membrane-associated biomarkers of mast cell activation and proliferation. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7071. doi: 10.3390/ijms24087071.
166. Valent P, Akin C, Bonadonna P et al. Mast cell activation syndrome: importance of consensus criteria and call for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3): 1008-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.004.
167. Weiler CR, Austen KF, Akin C et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(4): 883-896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.
168. Lyons J, Stotz S, Chovanec J et al. A common haplotype containing functional CACNA1H variants is frequently co-inherited with increased TPSAB1 copy number. *Genet Med.* 2018; 20(5): 503-512. doi: 10.1038/gim.2017.136.
169. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M. et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160: 192-199.
170. Francis A, Fatovich DM, Arendts G et al. Serum mast cell tryptase measurements: sensitivity and specificity for a diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients with shock or hypoxaemia. *Emerg Med Australas.* 2018; 30(3): 366-374.
171. Andersen CL et al. Systemic mastocytosis – a systematic review. *Dan. Med. J.* 2012; 59(3): A4397.
172. Rutkowski K, Dua S, Nasser S. Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad. Med. J.* 2012; 88(1042): 458-464.
173. Da Broi U, Moreschi C. Post-mortem diagnosis of anaphylaxis: a difficult task in forensic medicine. *Forensic Sci. Int.* 2011; 204(1-3): 1-5.
174. Heldring N, Kahn L, Zilg B. Fatal anaphylactic shock: a review of postmortem biomarkers and diagnostics. *Forensic Sci Int.* 2021; 323: 110814. doi: 10.1016/j.forsciint.2021.110814.
175. Garland J, Ondruschka B, Da Broi U et al. Post mortem tryptase: a review of literature on its use, sampling and interpretation in the investigation of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Int.* 2020; 314: 110415. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110415.
176. Beck SC, Wilding T, Buka RJ et al. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evidence and perspectives. *Front Immunol.* 2019; 10: 494. doi: 10.3389/fimmu.2019.00494.
177. Tambuzzi S, Gentile G, Boracchi M. et al. Post-mortem diagnostics of assumed suicidal food anaphylaxis in prison: a unique case of anaphylactic death due to peach ingestion. *Forensic Sci Med Pathol.* 2021; 17(3): 449-455. doi: 10.1007/s12024-021-00373-1.
178. Frith K, Smith J, Joshi P et al. Updated anaphylaxis guidelines: management in infants and children. *Aust Prescr.* 2021; 44(3): 91-95. doi: 10.18773/austprescr.2021.016.
179. Takazawa T, Yamaura K, Hara T et al. Working Group for the Preparation of Practical Guidelines for the Response to Anaphylaxis, Safety Committee of the Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guidelines for the response to perioperative anaphylaxis. *J Anesth.* 2021; 35(6): 778-793. doi: 10.1007/s00540-021-03005-8.
180. Gaudio FG, Johnson DE, DiLorenzo K. et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines on Anaphylaxis. *Wilderness Environ Med.* 2022; 33(1): 75-91. doi: 10.1016/j.wem.2021.11.009.
181. Moret F, Morel V, Pham Huu Thien HP et al. Anaphylaxie: mise à jour [Anaphylaxis: an update]. *Rev Med Suisse.* 2022; 18(801): 2032-2037. French. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.801.2032.
182. Stephen F. et al. Epinephrine: The drug of choice for anaphylaxis – a statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ. J.* 2008; 1(Suppl. 7): S18-S26.
183. Sicherer SH, Simons FER; Section On Allergy And Immunology. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017; 139(3): e20164006. doi: 10.1542/peds.2016-4006.
184. Arikoğlu T, Ozhan AK, Kuyucu S. Management of anaphylaxis in pediatric population. *Curr Pharm Des.* 2023; 29(3): 209-223. doi: 10.2174/1381612829666221021154032.
185. Sheikh A. et al. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8.
186. Ali Amirzadeh et al. Epinephrine auto-injector use and demographics in a Veterans Administration population. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31(4): 304-307.

187. Frew AJ. What are the 'ideal' features of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy*. 2011; 66(1): 15-24.
188. Dribin TE, Wasserman S, Turner PJ. Who needs epinephrine? Anaphylaxis, autoinjectors, and parachutes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(4): 1036-1046. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.002.
189. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. и др. Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах. *Лечащий врач*. 2011; 4: 6-12.
190. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Горячкина Л.А. и др. Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах. *Фарматека*. 2013. Спец. вып.: *Аллергология / дерматология*. 8-16.
191. Arikoğlu T, Ozhan AK, Kuyucu S. Management of anaphylaxis in pediatric population. *Curr Pharm Des*. 2023; 29(3): 209-223. doi: 10.2174/1381612829666221021154032.
192. Cafarotti A, Giovannini M, Begin P et al. Management of IgE-mediated food allergy in the 21st century. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53(1): 25-38. doi: 10.1111/cea.14241.
193. Muraro A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62(8): 857-871.
194. Chinthrajah RS, Jones SM, Kim EH et al. Updating the CoFAR Grading Scale for systemic allergic reactions in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(6): 2166-2170.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.789.
195. Незабудкин С.Н., Галустян А.Н., Незабудкина А.С. и др. Анафилактический шок. Современный взгляд. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(4): 143-150.
196. Anaphylaxis: Emergency treatment guidelines, 2017. URL: <https://allergy.org.au>.
197. Li X, Ma Q, Yin J et al. Clinical practice guidelines for the emergency management of anaphylaxis. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1-22. doi: 10.3389/fphar.2022.845689.
198. Resuscitation Council UK. Emergency treatment of anaphylaxis: Guidelines for healthcare providers. RCUK, 2021. URL: [www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment](http://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment).
199. Turner PJ, Soar J, Dodd A et al. Emergency treatment of anaphylaxis. Guidelines for healthcare providers. Working Group of Resuscitation Council UK. May 2021.
200. Simons et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization J*. 2014; 7: 9.
201. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of allergy and anaphylaxis. *Emerg Med Clin North Am*. 2022; 40(1): 1-17.
202. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство / под ред. Р.М. Хаитова. М.: Гэотар-Медиа, 2019. 90-95.
203. Lin RY et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann. Emerg. Med*. 2000; 36(5): 462-468.
204. Thomas M. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg. Med. J*. 2005; 22(4): 272-273.
205. Muraro A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62(8): 857-871.
206. Lieberman JA, Chehade M. Use of Omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 13(1): 78-84.
207. Жестков А.В., Кецко Ю.Л., Козлова О.С. и др. Анафилактический шок: иммунопатогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика, принципы лечения и профилактики: учебное пособие. Самара: издательско-полиграфический комплекс «Право», 2019.
208. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. *Рос. аллергол. журн*. 2013; 5: 22-27.
209. Mason VM, Lyons P. Use of simulation to practice multidisciplinary anaphylaxis management. *Dimens. Crit. Care Nurs*. 2013; 32(6): 280-285.
210. Stocker M, Burmester M, Allen M. Optimisation of simulated team training through the application of learning theories: a debate for a conceptual framework. *BMC Med. Educ*. 2014; 14(1): 69.
211. Пампура А.Н., Есакова Н.В., Долотова Д.Д. и др. Результаты оценки международного тестирования «Острые реакции у детей» среди врачей различных специальностей. *Рос. аллергол. журн*. 2023; 20(1): 29-40. doi: 10.36691/RJA1589.
212. Striegel AK, Beyer K, Rietschel E. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter [Diagnostic and therapeutic approach to anaphylaxis in childhood and adolescence]. *Hautarzt*. 2021; 72(11): 1003-1013. German. doi: 10.1007/s00105-021-04894-2.
213. Arikoğlu T, Ozhan AK, Kuyucu S. Management of anaphylaxis in pediatric population. *Curr Pharm Des*. 2023; 29(3): 209-223. doi: 10.2174/1381612829666221021154032.
214. Brozek JL, Firmino RT, Bognanni A et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – XIV – Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2022; 15(4): 100646. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100646.
215. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *Clin. Immunol*. 2012; 130(3): 597-606.
216. Kuder MM, Baird R, Hopkins M, Lang DM. Anaphylaxis in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023; 43(1): 103-116. doi: 10.1016/j.iaac.2022.07.004.

217. Varshney P. et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(3): 654-660.

218. Czolk R, Klueber J, Sørensen M et al. IgE-mediated peanut allergy: current and novel predictive biomarkers for clinical phenotypes using multi-omics approaches. *Front Immunol.* 2021; 11: 594350. doi: 10.3389/fimmu.2020.594350.

219. Cafarotti A, Giovannini M, Begìn P et al. Management of IgE-mediated food allergy in the 21st century. *Clin Exp Allergy.* 2023; 53(1): 25-38. doi: 10.1111/cea.14241.

220. Астафьева Н., Гамова И., Кобзев Д. и др. Пищевая анафилаксия : проблемы пациента, врача, общества. Эффективная фармакотерапия. Аллергол. и иммунол. 2016; 1(6): 38-49.

### Информация об авторах

**Астафьева Наталья Григорьевна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (8452) 22-38-19; e-mail: astang@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>)

**Ненашева Наталья Михайловна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: nenashevanm@rmapo.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)