

Рубан А.П.¹, Василевский И.В.²

¹Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ФАКТОРЫ РИСКА, ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭНДОТИПЫ АНАФИЛАКСИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы имеют равнозначный вклад в разработке концепции и дизайна исследования, редактировании, сборе материала, обработке и написании текста.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные информированные согласия законных представителей пациентов на анонимное опубликование их данных в медицинском издании.

Контакты: annaruban7@yandex.ru

Резюме

Концепция персонализированной медицины отрицает применение универсального подхода к пациентам с аллергическими заболеваниями или состояниями. Разнообразие клинических проявлений острых аллергических реакций, в том числе, анафилаксии, диктует необходимость систематизации информации о её триггерах, патогенетических механизмах, факторах риска, фенотипах и эндотипах. Определение фенотипов анафилаксии возможно с помощью анализа совокупностей её клинических проявлений, триггеров и факторов риска. Выявление биомаркеров анафилаксии на основе оценки величины показателей некоторых лабораторных признаков будет способствовать детализации её основных патогенетических звеньев. Конечной целью станет выработка персонализированного подхода к выбору терапии и профилактических мер у пациентов с urgentными аллергическими состояниями с точки зрения прецизионной медицины. В статье представлен анализ литературных данных по данному вопросу, в т.ч. подходы к классификации фенотипов анафилаксии. Приведенные клинические случаи из собственной практики показывают гетерогенность данной патологии. Обоснована необходимость определения ключевых характеристик анафилаксии в детской популяции.

Ключевые слова: анафилаксия, факторы риска, фенотипы анафилаксии, эндотипы анафилаксии, биомаркеры анафилаксии, триггеры анафилаксии

Ruban A.P.¹, Vasilevski I.V.²

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

RISK FACTORS, PHENOTYPIC CHARACTERISTICS AND ENDOTYPES OF ANAPHYLAXIS IN CHILDREN AND ADULTS

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors have an equal contribution to the concept development and study design, editing, material collection, text writing

Informed consent: The authors have signed informed consent from the patients' legal representatives for the anonymous publication of their data in a medical journal.

Contacts: annaruban7@yandex.ru

Abstract

Personalized medicine concept denies the use of a universal approach to patients with allergic diseases or conditions. Clinical manifestations diversity of acute allergic reactions, including anaphylaxis, dictates the need to systematize information about its triggers, pathogenetic mechanisms, risk factors, phenotypes and endotypes. Anaphylaxis phenotypes determination is possible by analyzing the sets of its clinical manifestations, triggers and risk factors. Anaphylaxis biomarkers identification based on the assessment of some laboratory signs value will contribute to the detailing of its main pathogenetic links. The ultimate goal will be to develop a personalized approach to therapy choice and preventive measures in patients with urgent allergic conditions from the point of view of precision medicine. The article presents an analysis of literary data on this issue, including approaches to the classification of anaphylaxis phenotypes. The presented clinical cases from our own practice show the heterogeneity of this pathology. The need to determine the key characteristics of anaphylaxis in the pediatric population is substantiated.

Key words: anaphylaxis, risk factors, anaphylaxis phenotypes, anaphylaxis endotypes, anaphylaxis biomarkers, anaphylaxis triggers

Чрезвычайно важным для практического здравоохранения является знание врачами факторов риска возникновения различных патологических состояний и фенотипической характеристики пациентов, подверженных этим состояниям. В настоящее время в клинической медицине идет активный процесс поиска биомаркеров (БМ) широкого круга заболеваний. Прецизионная медицина становится всеобъемлющей медицинской дисциплиной, требующей лучшего понимания БМ, фенотипов, эндотипов, генотипов, региотипов заболеваний [1]. С позиций концепции персонализированной медицины стало ясно, что универсальный подход к аллергическим заболеваниям не подходит для лечения пациентов, характеризующихся высокой гетерогенностью. Реальная

клиническая практика побудила к поиску БМ для прогнозирования возникновения и исходов как аллергических заболеваний, так и острых аллергических реакций (ОАР) [2]. Следует заметить, что несмотря на огромное количество проведенных исследований, по-прежнему существует потребность в менее инвазивных методах отбора проб и более чувствительных маркерах [3]. Примером сказанного служат многочисленные научные публикации по определению фенотипических вариантов бронхиальной астмы (БА) [4,5].

Для клинической практики важно определить БМ, которые помогут клиницисту выбрать правильную терапию для конкретного пациента. БМ можно определить как характеристику, которую можно измерить и оценить как показатель нормальных или патологических биологических процессов или биологического ответа на терапевтическое вмешательство [6]. В медицине все шире используются БМ, являющиеся индикаторами биологических и патофизиологических процессов [7,8,9]. Как указывает академик РАН, профессор Чучалин А.Г., проблема изучения БМ при патологии охватывает широкие области знаний от скрининга, стратификации рисков, диагностического процесса, оценки степени тяжести заболевания, контроля над течением болезни, идентификация фенотипов с той или иной патологией, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с позиций персонализированной терапии. Для исследования роли БМ используют различный биологический материал, при этом изучение форменных элементов крови, ферментов, гормонов, других биохимических субстратов, традиционно является широко применяемым в научно-практической медицинской деятельности [10].

Не исключением является изучение факторов риска анафилактических реакций у пациентов. Как известно, анафилаксия (АФ) является одной из самых тяжелых форм аллергии, представляющей собой острую, потенциально смертельную реакцию. Крайне необходимым для практического здравоохранения является выделение конкретных лиц, характеризующихся высоким риском возникновения АФ для оказания своевременной качественной неотложной медицинской помощи, а также проведения профилактических мероприятий. Wang Y. и др. в своем систематическом обзоре, посвященном анализу глобальной заболеваемости и распространенности АФ у детей в общей популяции во всем мире сообщают, что среди детей в возрасте до 10 лет у мальчиков наблюдаются более высокие показатели заболеваемости АФ, чем у девочек [11]. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E., изучая гендерные характеристики при аллергических заболеваниях, отмечают, что после 10 лет у девочек наблюдаются сопоставимые или более высокие показатели АФ. Среди взрослых показатели АФ выше среди женщин, чем среди мужчин [12].

[Chong](#) K.W. и др. поставили цель выявления когорты пациентов наиболее подверженных риску тяжелых пищевых аллергических реакций в виде АФ, что дает

возможность улучшить ведение данной группы пациентов путем более рациональной стратификации риска и принятия решения об амбулаторном назначении автоинъектора эпинефрина. Указанные авторы полагают, что существуют различные клинические фенотипы и эндотипы пищевой аллергии по аналогии с наличием таковых у пациентов с БА [1,13]. В своем исследовании [Chong K.W.](#) и др. делают вывод, что пищевая АФ может патофизиологически отличаться от АФ, вызванной непищевыми триггерами. Авторы подчеркивают, что в настоящее время нет надежных клинически достоверных предикторов тяжести пищевой аллергии, а выявление фенотипов реакций, специфичных для пациента, чрезвычайно важно в связи с их возможностью влияния на риск развития тяжелой АФ [13].

Интерес представляет концепция приоритетности сенсibilизации. Так, первичная пищевая аллергия (ППА) возникает в результате сенсibilизации к непосредственно пищевому аллергену. Напротив, вторичная пищевая аллергия, также известная как синдром пищевой аллергии на пыльцу (СПАП), относится к случаям, когда первичная сенсibilизация происходит к аэроаллергенам, а симптомы возникают из-за воздействия антигена при употреблении определенных свежих фруктов или овощей [14]. Проведение различия между ППА и СПАП имеет важное значение как для стратификации риска, так и для рекомендаций по лечению и профилактики ОАР. Однако, такая дифференциация может быть затруднена, поскольку у некоторых пациентов имеется сочетание ППА и СПАП на один и тот же аллерген, в то время как у других такое сочетание имеется на разные аллергены [14]. До конца не выяснено, почему ряд пациентов испытывают более выраженные симптомы и связано ли это с сенсibilизацией к паналлергенам, например, к белкам-переносчикам липидов [15]. В таблице 1 представлены данные о эпидемиологических и патофизиологических различиях анафилаксии, вызванной пищевыми и непищевыми триггерами.

Таблица 1

Эпидемиологические и патофизиологические различия анафилаксии, вызванной пищевыми и непищевыми триггерами (адаптировано из [16])

Table 1

Epidemiological and pathophysiological differences between anaphylaxis caused by food and non-food triggers (adapted from [16])

Признаки	Пищевые триггеры	Лекарственные препараты	Яд насекомых
-----------------	-------------------------	--------------------------------	---------------------

Возраст пациентов	Чаще дошкольный, реже - люди старшего возраста	Чаще пожилые	Любой, но реже у детей
Распределение летальных реакций по возрасту	Чаще подростки и молодые люди, редко дети раннего возраста и пожилые люди	Чаще пожилые люди	Чаще люди среднего и пожилого возраста
Преимущественные симптомы	Респираторные	Сердечно-сосудистые	Сердечно-сосудистые
БА или атопия в анамнезе	Часто	Не всегда	Не всегда
Начало реакции	Чаще в течение 2-х часов после употребления	Более быстро	Более быстро
Путь поступления аллергена	Чаще орогастральный	Чаще парентеральный	Парентеральный
Повышение триптазы	Обычно нет или незначительно	Обычно да	Обычно да
Пол пациентов	Нет гендерного различия	Нет гендерного различия	Чаще у мужчин

Пищевая АФ (как определено в соответствии с последними критериями Всемирной аллергологической организации [17]), реализуется преимущественно в виде респираторной симптоматики (с поражением других органов или без них). Сердечно-сосудистые нарушения, как правило, встречаются реже и, если присутствуют, могут сочетаться с тяжелыми респираторными симптомами. Наиболее распространенной причиной фатальной пищевой АФ определена дыхательная недостаточность [18], а если происходит остановка сердечной деятельности, то она обычно является вторичной по отношению к респираторным расстройствам [16].

Почему же пациенты фенотипически различаются по степени тяжести АФ? Dirks C.G. и др. предполагают, что у некоторых людей системная абсорбция пищевых аллергенов (через слизистую оболочку полости рта или через кишечник) может происходить активнее [19]. Этот процесс приводит к быстрому перемещению их с

кровоотоком, в том числе в дыхательные пути. У определенной группы пациентов в респираторном тракте может быть индивидуальная повышенная концентрация тучных клеток, а также более интенсивное высвобождение медиаторов аллергии, что способствует развитию выраженного респираторного синдрома вследствие бронхоспазма, отека, гиперсекреции и последующей вторичной сердечной недостаточности [20].

Для практического здравоохранения чрезвычайно важными являются указания для конкретного пациента факторов риска тяжелого или фатального течения АФ в соответствии с его возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, влиянием приема определенных лекарственных препаратов, характеристикой причинно-значимых аллергенов, другими важными факторами. Указанная информация представлена в таблице 2.

Таблица 2

Эпидемиологические и патофизиологические различия анафилаксии, вызванной пищевыми и непищевыми триггерами (адаптировано из [21])

Table 2

Risk factors for anaphylaxis severity and death (adapted from [21])

Фактор	Фон
Возраст	<p><u>Младенцы</u>: ошибки в распознавании симптомов АФ и её недостаточная диагностика; отсутствие автоинъектора с необходимой дозой эпинефрина.</p> <p><u>Подростки/молодые люди</u>: повышенный риск пищевой АФ, из-за рискованного поведения, отрицания болезни или несоблюдения режима лечения</p> <p><u>Пожилые люди</u>: повышенный риск летального исхода от инсектной АФ, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, приема анальгетиков и антибиотиков.</p>
Сопутствующие заболевания	<p>Тяжелая или неконтролируемая БА</p> <p>Сердечно-сосудистые заболевания, потребность в приеме гипотензивных препаратов.</p> <p>Атопия - фактор риска АФ, вызванной пищей, физическими упражнениями и латексом.</p> <p>Интеркуррентное заболевание, в т.ч. COVID-19.</p> <p>Заболевания щитовидной железы (у ряда пациентов с</p>

	<p>идиопатической АФ).</p> <p>Наследственная альфа-триптаземия, мастоцитоз.</p>
Влияние сопутствующей лекарственной терапии	<p><u>Провоцируют АФ</u>: прием седативных, снотворных, наркотических средств, этанола, антидепрессантов.</p> <p><u>Могут усилить тяжесть АФ</u>: бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИПП, ацетилсалициловая кислота, НПВП и их сочетания</p>
Аллергены с индивидуальным повышенным риском возникновения АФ	<p><u>Продукты питания</u>: орехи, морепродукты, пищевые добавки, плавниковая рыба, моллюски, яйца, молоко, кунжут.</p> <p><u>Укусы насекомых</u>: перепончатокрылые (пчелы, осы, муравьи).</p> <p><u>Ингалянты</u> (перхоть пушных животных, пыльца растений и др.).</p> <p><u>Латекс</u> (натуральный каучуковый).</p> <p><u>Лекарственные препараты</u> (бета-лактамы антибиотики, нервно-мышечные блокаторы, местные анестетики и т.д.).</p>
Другие сопутствующие факторы	<p>Тяжелая АФ в анамнезе.</p> <p>Интенсивные физические упражнения.</p> <p>Психологический стресс.</p> <p>Гормональный фон (эстроген-, прогестеронемия, менструация).</p> <p>Недостаток сна.</p> <p>Употребление алкоголя.</p> <p>Вирусные инфекции.</p> <p>Отсрочка введения эпинефрина.</p> <p>Отсутствие обучения пациентов с АФ и лиц, осуществляющих уход за ними.</p> <p>Неуверенность и страх при использовании автоматизированного инъектора эпинефрина.</p> <p>Трудности в общении (когнитивные нарушения, языковой барьер).</p> <p>Ограниченный доступ к экстренной медицинской помощи. (удаленное местоположение, социальные факторы).</p>

Таким образом, АФ является гетерогенным состоянием с различиями в триггерах, клинической картине и особенностях иммунного ответа пациента. Ключевыми важными

факторами риска тяжелой и фатальной АФ являются определенные возрастные группы или определенные этапы жизни (младенцы, пожилые и беременные женщины), сопутствующие факторы (физические упражнения, употребление алкоголя, менструация, острые инфекции), одновременный прием некоторых лекарственных средств (бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов протонной помпы (ИПП)). Группы риска могут составлять пациенты, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, БА, мастоцитоз, с исходно повышенным уровнем триптазы сыворотки крови. В подобных ситуациях симптомы АФ часто остаются недооцененными, диагноз своевременно не выставляется, а адекватное лечение задерживается. Такие пациенты требуют дополнительного обследования и коллегиального обсуждения, включая тщательный анализ симптоматики предыдущих клинических проявлений и объема проведенной терапии [22].

Castells M. в обзорной статье, посвященной диагностике и лечению АФ, представила её фенотипы, выделенные на основе клинических симптомов, различных триггеров и ряда БМ. Автор указывает, что подобный подход позволяет по-новому представить понимание механизмов АФ, причины возникновения через ее эндотипы и рассмотреть потенциальные БМ для широкого клинического использования [23]. Важным на наш взгляд является констатация Castells M. факта недиагностирования в 80% случаев АФ у пациентов, которые попадают в отделение неотложной помощи, проходят анестезию, подвергаются оперативному или химиотерапевтическому лечению, получают терапию моноклональными антителами. Часто при наличии анафилактических проявлений, вызванных химиотерапией, ошибочно ставится диагноз токсической реакции. Следует учитывать, что такой атипичный симптом, как боль, может наблюдаться во время АФ, вызванной химиотерапией. А такие клональные нарушения, как синдром активации тучных клеток, являются частью широкого спектра АФ [23,24]. Для практического здравоохранения представляет интерес основная характеристика различных фенотипов, эндотипов и БМ АФ, предлагаемых Castells M., представленных в таблице 3.

Таблица 3

Основная характеристика различных фенотипов, эндотипов и биомаркеров анафилаксии (адаптировано по [23])

Table 3

Basic characteristics different anaphylaxis phenotypes, endotypes and biomarkers (adapted from [23])

Фенотипы	I тип IgE/не IgE	Выделение цитокинов по типу «цитокинового шторма»	Смешанный тип	С участием комплемента C5a, C4a
Триггеры	Аллергены окружающей среды, пищевые, антибиотики, яд перепончатокрылых, химиотерапия, моноклональные антитела	Химиотерапия, моноклональные антитела	Химиотерапия, моноклональные антитела	Рентгенконтрастные вещества, персульфатированный хондроитинсульфат, гликозаминогликаны, диализные мембраны
Эндотипы	Цитокины тучных клеток и базофилов	Участие Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов	Цитокины тучных клеток и базофилов. Участие Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов	Участие тучных клеток и базофилов с включением системы комплемента
Биомаркеры	Гистамин, триптаза	IL-6, IL1-β	Гистамин, триптаза, IL-6, IL1-β	Гистамин, триптаза
Клинические проявления	Гиперпродукция слизи, зуд, крапивница, затруднение глотания, нарушение	Лихорадка, озноб, тошнота, головная боль, боль в мышцах, артериальная гипотензия,	Лихорадка, озноб, головная боль, гиперпродукция слизи, сыпь, зуд,	Артериальная гипотензия, гипоксемия

	дыхания, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, сердечно-сосудистый коллапс	снижение сатурации, ДВС-синдром	крапивница, затруднение глотания, нарушение дыхания, тошнота, рвота, диарея, сердечно-сосудистый коллапс	
--	--	---------------------------------	--	--

Таким образом, фенотипы АФ могут иметь клиническую картину, соответствующую аллергическим реакциям I типа, реакциям по типу цитокинового шторма и их комбинациям, а также реакциям с участием системы комплемента. Эндотипы, лежащие в основе этих фенотипов, включают механизмы: IgE и не-IgE опосредованные, высвобождения цитокинов, смешанных реакций, прямой активации иммунных клеток, участия системы комплемента [25]. При этом для IgE-опосредованных реакций клеточными мишенями будут тучные клетки, базофилы и другие иммунокомпетентные клетки и манифестируют соответствующие симптомы, связанные с действием медиаторов на органы-мишени [23,26].

Следует учитывать, что такие БМ, как триптаза, определяются не везде и не всегда, а соответствующее лечение эпинефрином не назначается в большинстве случаев, что увеличивает риск неблагоприятных исходов [25]. Несмотря на достижения в области аллергологии, симптомы АФ по-прежнему остаются нераспознанными, часто диагноз не ставится, лечение откладывается, а основные ее причины недостаточно изучены [27,28]. В этой связи с практических позиций требуется лучшее понимание патофизиологии АФ с описанием фенотипов, эндотипов и БМ, доступных как в клинических, так и в исследовательских условиях.

Гиперчувствительность I типа, опосредованная IgE, является основным механизмом, лежащим в основе АФ. После воздействия аллергена ряд сигналов запускает выработку В-лимфоцитами аллерген-специфического IgE (феномен сенсибилизации). При последующих воздействиях комплекс антиген-аллерген специфического IgE связывается со своим высокоаффинным рецептором (Fc-эпсилон RI) на тучных клетках и/или базофилах. При их адекватном взаимодействии происходит активация и дегрануляция данных клеток, вследствие чего высвобождаются предварительно синтезированные

медиаторы, ферменты и цитокины, что, в свою очередь, способствует каскадному синтезу воспалительных медиаторов (триптазы, гистамина, лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, цитокинов) [25]. Медиаторы, напрямую воздействуя на различные виды тканей, вызывают соответствующую их локализации клиническую симптоматику. К процессу привлекаются и активируются дополнительные клетки крови, в частности, эозинофилы, которые высвобождают ряд медиаторов, в т.ч. липидного происхождения, таких как простагландин D₂ и цистеинил лейкотриены [29].

Ниже приводим клинические примеры различных фенотипов анафилаксии из коллекции собственных наблюдений, выполненных в рамках отдельного научного проекта НАН Беларуси «Разработать метод диагностики острых аллергических реакций у детей на основе теста активации тучных клеток».

Клинический пример гиперчувствительности I типа, ОАР 4 степени тяжести [30].

Мальчик М, возраст 2 года 3 месяца. После употребления в пищу 3-х кедровых орехов в течение минуты появились стрidor, лающий кашель, осиплость голоса, зуд глаз и носа, отек лица и языка. Кашель усиливался, появилось затруднение вдоха. Через 5 минут после начала симптомов ребенок почти не дышал, мышечный тонус значительно снизился, развилось предобморочное состояние. Мать самостоятельно начала оказывать первую помощь: дала дезлоратадин, затем сделала инъекцию дексаметазона, вынесла ребенка на балкон. Силами подоспевшей бригады скорой медицинской помощи (СМП) дополнительно введены дексаметазон с клемастином, ребенок был доставлен в стационар, госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Из анамнеза – периодически проявления атопического дерматита, в возрасте 7-8 месяцев эпизод крапивницы после употребления вареного яйца. Проведено аллергологическое обследование: уровень Δ-триптазы превысил пороговые значения: $(1,2 \cdot 6875) + 2000 = 10250$ пг/мл, при этом острофазовый показатель триптазы имел величину 10511 пг/мл. Общий IgE у ребенка составил 335 kU/l, выявлена полисенсibilизация 4-5 класса к пищевым и пыльцевым аллергенам. На фоне комплексной терапии (кортикостероиды, антигистаминные препараты, ингаляции с эпинефрином, ипратропия бромидом/фенотеролом) положительная динамика. Выписан из стационара на 5-й день по настоянию матери с рекомендациями продолжить прием АГП перорально. В анамнезе – частая крапивница и ангионевротический отек (АНО).

Фенотип реакций цитокинового шторма обусловлен высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), IL-1β и IL-6, а их целевые клетки включают моноциты, макрофаги, тучные клетки и другие иммунные клетки с рецептором Fc гамма (FcγR), важным участником многих

эффекторных функций иммунной системы, включая высвобождение воспалительных медиаторов и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Отмечено, что часто триггерами таких реакций являются моноклональные антитела и препараты химиотерапии. Следует отметить, что данные средства используются для лечения как неопластических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, так и для аллергических заболеваний, включая эозинофильную БА и хроническую крапивницу [25,31]. Реакции цитокинового шторма представляют собой острые, тяжелые и потенциально летальные системные осложнения вследствие продукции большого количества цитокинов и хемокинов, обеспечивающих развитие системных реакций [32]. IL-6 и другие провоспалительные цитокины, такие как IL-8, TNF- α , интерферон гамма (ИФН- γ) и IL-1 β , вызывают инактивацию кадгерина, который опосредует клеточную адгезию, что приводит к пропотеванию плазмы за счет повышенной проницаемости капилляров; более того, это вызывает образование тканевого фактора (тромбопластина) на клеточной поверхности моноцитов с последующей активацией внешнего пути коагуляции [25]. Эффекты провоспалительных цитокинов играют патологическую роль в развитии боли, тканевой гипоксии, гипотонии, дисфункции миокарда и, в конечном итоге, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и полиорганной дисфункции. IL-6 является информативным БМ реакций цитокинового шторма из-за его корреляции с тяжестью реакции и продолжительностью его циркуляции в сыворотке крови [25,32]. Этот фенотип характеризуется ознобом, лихорадкой и общим недомоганием, за которыми следуют гипотония, десатурация и сердечно-сосудистый коллапс [23,25].

Сочетание фенотипов I типа и фенотипа реакций цитокинового шторма дает смешанные реакции и, как правило, наблюдаются во время химиотерапии и/или использования моноклональных антител. Для обеих фенотипов характерно наличие гипотонии, падение сатурации, сердечно-сосудистый коллапс. При этом симптомы IgE-опосредованных реакций, такие как гиперемия, зуд, крапивница, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, свистящие хрипы, тошнота, рвота, диарея и опасная для жизни АФ, возникающие вторично по отношению к высвобождению медиаторов тучных клеток/базофилов (триптаза, гистамин, лейкотриены и простагландины), перекрываются симптомами, обусловленными высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в виде озноба, лихорадки, недомогания, гипотонии, десатурации и сердечно-сосудистого коллапса, что делает невозможным дифференциацию механизмов [25].

Клинический пример ОАР 3 степени тяжести, протекающей по смешанному типу.

Девочка А, 12 лет. За 2,5 недели до госпитализации перенесла неуточненную вирусную инфекцию с кишечным и респираторным синдромами. Дебют заболевания с крапивницы, зуда рук, амбулаторно принимала хифенадин, проводились инъекции хлоропирамина и преднизолона, без существенной динамики. Доставлена бригадой СМП в стационар на 3-й день болезни в связи с ухудшением состояния и жалобами на слабость, вялость, сонливость, отек век, губ и языка, чувство «кома в горле», затруднение вдоха и глотания, гиперемию лица, генерализованную крапивницу и зуд. Артериальное давление (АД) 100/50 мм.рт.ст., пульс 110 ударов в минуту, частота дыхания (ЧД) 22 в минуту, SaO₂ 97%. Бригадой СМП выполнено введение преднизолона с клемастином, ребенок госпитализирован в ОИТР, где находился 4 дня. Актуальные результаты обследования при поступлении: Д-димеры 4331,96 нг/мл, гиперфибриногенемия, СРБ 5,2 мг/л (норма до 5), общий IgE 28,45 кU/l, уровни специфических IgE не повышены, следы белка в моче, незначительный лейкоцитоз с нейтрофилезом. Оценка уровня триптазы не выполнялась. Через 10 дней присоединились суставной синдром, геморрагическая сыпь, признаки системного воспаления, после дополнительного обследования (выявлены антинуклеарные антитела 5,5 УЕ/мл при норме до 1 УЕ/мл, антитела к 2-х спиральной ДНК 220 МЕ/мл при норме до 25 МЕ/мл) ребенку был выставлен диагноз системная красная волчанка (СКВ). Следует отметить наличие у пациентки постепенного (за несколько дней) прогрессирования симптомов ОАР. В анамнезе – ребенок получает базисную терапию СКВ.

Реакции с участием комплемента (C5a, C4a) включают прямую активацию мастоцитов и других иммунных клеток путем активации комплемента, а также прямой и косвенной активации внутреннего пути коагуляции [29]. Иммунные комплексы воздействуют на систему комплемента, приводя к образованию анафилатоксинов, таких как C3a и C5a, которые, связываясь с рецепторами комплемента, приводит к высвобождению гистамина, лейкотриенов и простагландинов, что, в свою очередь, вызывает гиперемию, крапивницу, зуд, вазодилатацию, гипотонию и гипоксию. Этот механизм был описан для таких препаратов, как ванкомицин, контрастные вещества, диализные мембраны и ряда инфузионных препаратов, которые суспендированы в определенных липидных носителях [25,33,34].

Клинический пример ОАР 5 степени тяжести посредством прямой активации иммунокомпетентных клеток.

Подросток В., 17 лет. Через 10 минут после введения рентген-контрастного препарата (с целью проведения планового МРТ коленных суставов) появились тошнота, бледность, тремор конечностей, потеря сознания, брадикардия до 48 ударов в минуту,

снижение АД до 80/60 мм.рт.ст. и сатурации до 89%. Кожно-слизистые проявления отсутствовали. Бригадой СМП пациент доставлен в педиатрический стационар, госпитализирован в ОИТР. Неотложная помощь включала введение эпинефрина и преднизолона, кардиотоническую поддержку (допамин), дотацию кислорода, инфузионную терапию. На фоне проведения последующей комплексной терапии (инфузионной, кортикостероидной, антигистаминной) отмечалась положительная динамика. В анамнезе – без хронической и острой аллергической патологии, за исключением местной реакции на укусы мошек. Аллергообследование: уровни триптазы (острофазового 1520,5 пг/мл, базисного 1224 пг/мл) и ее дельты – в пределах референтных значений; выявлена сенсibilизация 3 класса к аллергену таракана, 2-го класса к абрикосу и 1 класса к пекарским дрожжам. В катамнезе – без острых аллергических реакций.

В настоящее время тщательно изучаются факторы, влияющие на риск возникновения АФ. Считается, что одним из наиболее важных известных факторов риска, связанных с фатальной АФ, является БА [35]. Пищевая АФ в равной степени поражает оба пола, а фатальная пищевая АФ преимущественно возникает у подростков и молодых людей, которые часто не знают о своем аллергическом статусе, при этом основным триггером выступают орехи деревьев (чаще фундук) [36]. АФ может быть вызвана многими продуктами, наиболее распространенными из которых являются коровье молоко, куриные яйца, арахис, орехи, рыба, моллюски, соя и пшеница, с вариациями в зависимости от географии и местных пищевых привычек. Пищевая АФ преимущественно встречается у детей, но может возникнуть в любом возрасте [36,37].

Еще одним значимым фактором риска АФ является синдром активации тучных клеток (САТК), при котором либо имеется наработка избыточного количества мастоцитов (клональные заболевания тучных клеток), либо мастоциты гиперреактивны (неклональные заболевания тучных клеток), также возможно сочетание этих процессов [24]. Мастоциты активируются и накапливаются в тканях из-за мутации усиления функции, обычно в гене рецептора КИТ, который кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы, участвующий в регуляции важнейших функций тучных клеток, таких как дифференцировка, активация и восстановление после дегрануляции. Под воздействием триггера мастоциты избыточно высвобождают медиаторы, вызывая различные локализованные и системные симптомы. САТК относится ко всем расстройствам (включая АФ), которые появляются вследствие высвобождения вазоактивных медиаторов активированными тучными клетками [38,39].

Активация базофилов *in vitro* с помощью различных (пищевых, инсектных, лекарственных и т.д.) аллергенов и измерение маркеров поверхностной активации или

высвобождения медиаторов, таких как гистамин и лейкотриены, как полагают, отражает сенсibilизацию и активацию тучных клеток тканей [40,41]. Базофильный активационный тест (БАТ) – это функциональный анализ на основе проточной цитометрии, который обнаруживает повышение маркеров активации и дегрануляции CD63 и CD203c на поверхности базофилов после воздействия антигенного стимула. Поскольку и тучные клетки, и базофилы связывают одни и те же специфические IgE, БАТ считается косвенным отражением активации тучных клеток [23]. Метод успешно применяется для оценки немедленных реакций ряда лекарственных препаратов (β -лактамов, миорелаксантов и др.). Кроме того, в Республике Беларусь создан тест активации непосредственно тучных клеток (mast cell activation test - МАТ) на основе оценки уровня маркеров дегрануляции мастоцитов, дифференцированных из CD34+ гемопоэтических стволовых клеток донорской пуповинной крови [42].

Пациенты с обмороком, гипотонией или сердечно-сосудистым коллапсом при тяжелой АФ после укуса перепончатокрылых насекомых должны быть обследованы на наличие мутации KIT D816V, которая присутствует у более чем 95% пациентов с системным мастоцитозом, и, если результаты положительные, таким пациентам рекомендуется биопсия костного мозга [43]. В исследовании 1094 пациентов с аллергией на арахис и фундук, проведенном в аллергологической клинике Великобритании, проанализирована взаимосвязь тяжести АФ с сопутствующими заболеваниями. Более выраженный отек гортани был связан с тяжелым аллергическим ринитом, опасный для жизни бронхоспазм был взаимосвязан с тяжелой БА, а измененное психическое состояние было ассоциировано с тяжелым атопическим дерматитом. Это не зависело от пола и возраста, хотя у взрослых в 9 раз чаще наблюдались серьезные реакции, чем у детей, и из 122 пациентов, у которых измерялись уровни АПФ и аминопептидазы, при их низких уровнях наблюдались более серьезные реакции, что подчеркивает роль брадикининов в пищевой АФ и, соответственно, необходимость прекращения приема иАПФ у пациентов с пищевой аллергией [44]. Кроме того, триггерами пищевой АФ могут быть такие факторы, как алкоголь, менструальный цикл или лекарственные препараты (например, НПВП).

Представляет практический интерес результаты еще одного описательного исследования и анализа случаев 86 654 госпитализации 78453 пациентов с АФ за период с 2012 по 2021 годы французскими авторами, позволившими установить фенотипы АФ различной степени тяжести [45]. Триггеры были разделены на ятрогенные/лекарственные, пищевые, инсектные и неуточненные. Из общего числа случаев нетяжелая АФ у пациентов составила 93,7%, тяжелая (требовала госпитализации в отделение интенсивной терапии) – 5,9% случаев, фатальная АФ наблюдалась у 0,4% пациентов. Коморбидный

индекс с $p < 0,001$ для всех групп составил 0,14 для нетяжелой, 0,33 для тяжелой и 0,6 для фатальной АФ, что означает, что связь была выше у пациентов с тяжелой и фатальной АФ. Применяв алгоритм кластеризации CLARA, Tanno L.K. с соавт. из общей выборки пациентов идентифицировали 3 кластера, распределенных в зависимости от тяжести. Кластер 1 включал легкие случаи АФ, в которых наблюдался самый низкий уровень фатальной АФ и был представлен исключительно женщинами преимущественно в возрасте 40–49 лет. Пациенты этого кластера имели преобладание идиопатической АФ, а также ангионевротический отек, аллергический контактный дерматит и хроническую крапивницу в качестве сопутствующих заболеваний. Кластер 2 включал умеренные случаи АФ, представленные в основном мужчинами старше 60 лет с анамнезом аллергии и/или ангионевротического отека, у которых развилась идиопатическая или, реже, пищевая АФ. Кластер 3 включает тяжелые случаи лекарственной АФ у женщин преимущественно старше 50 лет с разнообразной коморбидной патологией.

Таким образом, в настоящее время активно ведутся исследования по выявлению фенотипов и эндотипов АФ. Большая часть работ выполнена на взрослой выборке, в связи с чем требуется акцентирование внимания на определение ключевых характеристик АФ в детской популяции. Систематизация информации о триггерах, БМ, факторах риска, фенотипах и эндотипах АФ станет ключом к лучшему пониманию механизмов развития данного опасного патологического состояния и позволит улучшить качество оказания как ургентной, так и профилактической помощи пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasilevski I.V. Endotype-oriented approach in allergic diseases - modern methodology of precision medicine. *Healthcare*. 2023;11:29–42. (in Russ.)
2. [Shute](#) J. Biomarkers of asthma. *Minerva Med*. 2022;113:63–78. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07381-X
3. [Puzzovio](#) P.G. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers. *Asthma and Atopic Dermatitis*. [Front Pharmacol](#). 2021;12:747364. DOI: 10.3389/fphar.2021.747364
4. Fajt M.L. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;135:299–310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871
5. [Wenzel](#) S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18:716–725. DOI: 10.1038/nm.2678

6. Amur S. Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:34–46. DOI: 10.1002/cpt.136
7. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Genetic aspects of predicting the effectiveness and safety of pharmacotherapy for atopic bronchial asthma in children. *Pharmateka.* 2016;14:14–19. (In Russ.)
8. Vasilevski I.V. Individual prognosis questions of bronchial asthma in children. *Meditsinskie novosti.* 1997;12:3–9. (in Russ.)
9. Vasilevski I.V. (1992) Markers and forms of hereditary predisposition as a basis for predicting bronchial asthma in children. (PhD Thesis), Sankt Petersburg, 40 p. (in Russ.)
10. Chuchalin A.G. Biological markers of respiratory disease. *Therapeutic Archive.* 2014.86(3):4–13 (in Russ.)
11. Wang Y., Allen K.J., Suaini NHA [et al] The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic Allergy. 2019;74(6):1063–1080. DOI: 10.1111/all.13732
12. Jensen-Jarolim E. Untersmayr E. Gender-medicinea spectsin allergology. *Allergy.* 2008;63:610–615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x
13. Chong K.W., Ruiz-Garcia M., Patel N. [et al] Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:473–478. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.023.
14. Turner P.J. Campbell D.T. A food allergy syndrome by any other name. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1458–1460. DOI: 10.1111/cea.12425
15. Carlson G. Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): areviewof current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:359–360. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.022
16. Turner P.J., Campbell D.E. Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(5):441–50. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.022
17. Turner P.J., Worm M., Ansotegui I.J. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):100066. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100066.
18. Worm M., Edenharter G., Ruëff F. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012;67(5):691–8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x.

19. Dirks C.G., Pedersen M.H., Platzer M.H. [et al] Does absorption across the buccal mucosa explain early onset of food-induced allergic systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1321–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.027.
20. Martin T.R., Galli S.J., Katona I.M. [et al] Role of mast cells in anaphylaxis: evidence for the importance of mast cells in the cardiopulmonary alterations and death induced by anti-IgE in mice *J Clin Invest.* 1989;83(4):1375–83. DOI: 10.1172/JCI114025.
21. [DuToit](#) G., Smith P., Muraro A. [et al.] Identifying patients at risk of anaphylaxis *World Allergy Organ J.* 2024 Jun 11;17(6):100904. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100904. eCollection 2024 Jun.
22. Beyaz Ş., Gelincik A. Anaphylaxis in Risky Populations. *Curr Pharm Des.* 2023;29(3):224–238. doi: 10.2174/1381612829666221207105214.
23. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):321–333. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.012.
24. Vasilevski I.V. Mast cell activation syndrome: possibilities for rational pharmacotherapy. *Healthcare.* 2023;12:24–35. DOI: org/10.15789/1563-0625-MCA-2662. (in Russ.)
25. Jimenez-Rodriguez T.W., Garcia-Neuer M., Alenazy L.A. [et al.] Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018 Jun 20;11:121–142. DOI: 10.2147/JAA.S159411.
26. Muraro A., Worm M., Alviani Ch. [et al.] EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357–377. DOI: 10.1111/all.15032.
27. Muraro A., Dubois A.E.J., DunnGalvin A. [et al.] EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026–1045. DOI: 10.1111/all.12405
28. Vasilevski I.V., Ruban A.P. Idiopathic anaphylaxis in real medical practice. *Meditinskije novosti.* 2024;11:16–20. (in Russ.)
29. Reber L.L., Hernandez J.D., Galli S. J. The pathophysiology of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140,335–348 DOI: 10.1126/scitranslmed.add6373
30. Ruban A.P. Severity assessment for acute allergic reactions. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2023;2:18–22. DOI: 10.14427/jipai.2023.2.18 (in Russ.)
31. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol,* 2016;117:115-120.

32. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8:959–970. DOI: 10.2217/imt.11.147.
33. Finkelman F.D., Khodoun M.V., Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1674–1680. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.015.
34. Bianchi A. et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. *Biomedicines.* 2024;12(3):527. [https:// DOI.10.3390/biomedicines12030527.](https://doi.org/10.3390/biomedicines12030527)
35. Foong G.T., Fox A.T. Asthma, food allergy, and how they relate to each other. *Front Pediatr.* 2017;5:89.
36. Bock S.A., Muñoz-Furlong A., Sampson H.A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:191–193. DOI: 10.1067/mai.2001.112031
37. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Castells M. [et al.] Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis - PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017;72(7):1006–1021. DOI: 10.1111/all.13132.
38. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):349–355. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.007.
39. Olabarri M. Risk Factors for Severe Anaphylaxis in Children. *J Pediatr.* 2020;225:193–197. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.021.
40. Romano A., Torres M.J., Castells M. [et al.] Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 2011;127:67–73. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.047
41. Romanova I.V., Goncharov A.E. The Basophil activation test: technology of the method and application for clinical practice. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2018;1:26-34. (in Russ.) DOI: 10.14427/jipai.2018.1.26
42. Romanova I.V., Goncharov A.E., Ruban A.P. [et al.] Immunofunctional properties of cultured human mast cells and their utilizing in diagnostics of IgE-mediated hypersensitivity reactions. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2025;3: (in Russ.)
43. Castells M.C., Hornick J.L., Akin C. [et al.] Anaphylaxis after hymenoptera sting: is it venom allergy, a clonal disorder, or both. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:350–355. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.03.015.

44. Summers C.W., Pumphrey R.S., Woods Ch.N. [et al.] Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts inpatients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:632–638. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.003
45. Tanno L.K., Luong Ph.T.V., Megane D. [et al.] Unraveling determinants of severe anaphylaxis – A cluster analysis from a large national hospitalization database. [Journal of Allergy and Hypersensitivity Diseases](#). 2024;1:100004. DOI: 10.1016/j.jahd.2024.100004

(Опубликовано: Педиатрия Восточная Европа, 2025, том 13, №4, С.614-626.)