

# СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНАФІЛАКСІЇ.

## Частина 1

В. Д. Бабаджан\*<sup>1,А,В,С,Д</sup>, С. В. Зайков\*<sup>2,А,В,Е,Ф</sup>, М. А. Ликова<sup>2,В,Д,Е</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

**Резюме.** Метою цієї частини огляду літератури є характеристика епідеміології, визначення фенотипів та ендотипів анафілаксії, патогенетичних механізмів її розвитку, систематизація на їх основі клінічних проявів та ступенів тяжкості даного стану, оцінка можливих біомаркерів анафілаксії для їх більш широкого впровадження в клінічну практику.

Анафілаксія є найважчою з алергічних реакцій, що наражає пацієнтів на високий ризик втрати життя і вимагає швидкого розпізнавання та негайного лікування. Однак, оскільки її симптоми імітують прояви інших захворювань, таких як астма та кропив'янка, то діагностика анафілаксії часто недостатньо результативна через дуже рідке визначення рівня триптази, тому лікування пацієнтів запізнюється, епінефрин (адреналін) використовується пізно. Основні причини розвитку анафілаксії вивчені недостатньо, а смерть внаслідок її виникнення часто важко дослідити через неправильну діагностику даного стану.

**Ключові слова:** анафілаксія, фенотипи, ендотипи анафілаксії, анафілактичний шок, реакції гіперчутливості негайного типу, IgE, моноклональні антитіла, епінефрин.

Анафілаксія (АФ) — це гостра, тяжка, системна реакція гіперчутливості (ГЧ), що виникає внаслідок прискореного масивного виділення медіаторів з тучних клітин і базофілів [1, 2]. АФ характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання і кровообігу внаслідок розвитку серцево-судинного колапсу та асфіксії і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках [3, 4]. Спочатку АФ вважалася суто експериментальним феноменом, але згодом аналогічні реакції були виявлені і в клінічній практиці. На сьогодні виділяють IgE-опосередковані, IgE-незалежні і комплемент-опосередковані механізми АФ. Неоднорідна клінічна симптоматика АФ, залучення до патологічного процесу багатьох систем життєзабезпечення організму, неправильна інтерпретація її клінічних особливостей, труднощі у застосування лабораторних тестів, що підтверджують діагноз, робить складним своєчасне встановлення діагнозу АФ з його нозологічної рубрикацією для лікаря будь-якої спеціальності.

Складнощі у діагностиці АФ виникають у пацієнтів, що перебувають у відділенні невідкладної допомоги та яким призначають анестезію під час оперативного втручання, хіміотерапію, моноклональні антитіла (МкАт) або інші біологічні агенти. У пацієнтів часто діагностують астму, кропив'янку, ангіоневротичний набряк або гіпотензію, але поява тривожних ознак і симптомів АФ разом не викликає негайної підозри на синдром поліорганичних

уражень і не призводить до негайного застосування адреналіну або оцінки рівня триптази в сироватці крові. Діагноз токсичного впливу лікарських засобів часто помилково розглядається у зв'язку з анафілактичними явищами, спричиненими хіміотерапією.

Оскільки АФ імітує такі поширені синдроми, як астма та кропив'янка, і оскільки вона може протікати без гіпотензії, її діагностика часто ускладнена та/або несвоєчасна. З'явилися спостереження того, що атипові симптоми, такі як біль, яку можна побачити під час АФ, спричиненої хіміотерапією, а також синдром активації тучних клітин є частиною симптоматики АФ. Цей стан частіше зустрічається у жінок. Він може бути одним з найбільш серйозних захворювань у житті пацієнта і призводити до серйозних наслідків, які супроводжуються втратою працездатності і навіть життя. Доведено, що покращення інформування пацієнтів, ознайомлення їх з потенційними тригерами і безпосередніми причинами розвитку АФ, надання їм відповідного невідкладного лікування та навчання заходам самостійної невідкладної допомоги підвищують якість життя та його збереження у пацієнтів, схильних до виникнення АФ [4].

**Метою цієї частини огляду літератури** є характеристика епідеміології, визначення фенотипів та ендотипів анафілаксії, патогенетичних механізмів її розвитку, систематизація на їх основі клінічних проявів та ступенів тяжкості даного стану, оцінка можливих біомаркерів анафілаксії для їх більш широкого впровадження в клінічну практику.

### Епідеміологія

Дані останніх публікацій свідчать про те, що АФ виникає з частотою від 50 до 112 епізодів на 100 000 людино-років, у той час як поширеність АФ протягом життя становить 0,3–5,1 % випадків, а коливання її частоти залежить від використовуваних визначень, методології дослідження та географічних регіонів [5]. Недавній систематичний огляд показав, що в дитячій популяції частота АФ коливається від 1 до 761 на 100 000 людино-років [6]. При цьому рецидиви анафілактичних реакцій впродовж 1,5 років виникають у 26,5–54,0 % пацієнтів з АФ при спостереженні за ними протягом 25 років [7]. Незважаючи на тенденцію до збільшення тривалості госпіталізації через АФ, смертність від неї залишається відносно невисокою та оцінюється в 0,05–0,51 випадків для медикаментозно-індукованої АФ, 0,03–0,32 для випадків АФ внаслідок вживання харчових продуктів та 0,09–0,13 випадків на мільйон людей на рік для АФ, викликані отрутою комах, без достовірних регіональних змін у частоті її фатальних випадків [8].

### Анафілаксія: визначення і класифікація

Термін «анафілаксія» (грец. — «беззахисність») вперше був введений французькими дослідниками Полем Порт'є (P. Portier) і Шарлем Ріше (S. Richet) в 1902 році для позначення незвичайної реакції у собак, що виникає у відповідь на повторне введення екстракту шупалець активної. За цей винахід П. Порт'є і Ш. Ріше було присуджено Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології [2]. Вони визначили АФ, як імунну реакцію, що привела до протилежного від захисту результату (ана грец. відсутність, *phylaxis* грец. захист) [9, 10]. Аналогічну шокову реакцію на повторне введення кінської сироватки у морських свинок описав в 1905 році російський патолог Г. П. Сахаров у 1913 р. [2].

У 2003 році для узагальнення номенклатури Всесвітня організація алергії (World Allergy Organization — WAO) запропонувала дві класифікації АФ на основі патофізіологічного механізму, що задіяний у розвитку реакції. Термін «алергічна анафілаксія» означає реакції, опосередковані імунологічним механізмом — наприклад, IgE-, IgG-залежним або імунотоксичним, пов'язаним з комплементом (відповідає класичним реакціям ГЧ, описаними Геллом і Кумбсом). Термін «неалергічна анафілаксія» означає реакції, опосередковані іншими механізмами (наприклад, пряме вивільнення гістаміну, брадикініну або активація комплементу), які зазвичай обумовлені агентами або подіями, що викликають раптову активацію тучних клітин або базофілів [11].

У період з 2004 по 2005 роки кілька організацій об'єдналися, щоб оновити визначення АФ та зробити акцент на використанні адреналіну як препарату першої лінії для її лікування [12, 13]. Було проведено декілька досліджень для підтвердження критеріїв та розширення даних щодо патофізіології, тригерних факторів, клінічних проявів, діагностики та лікування АФ [14, 15]. На підставі нових даних WAO опублікува-

ла консенсусний документ щодо діагностики та лікування АФ [16]. Пізніше цей звіт було переглянуто та оновлено [17].

Нещодавно було опубліковано новий консенсусний документ Європейської академії алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy & Clinical Immunology — EAACI) та Американською академією алергії, астми та імунології (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology — AAAAI), який узагальнює сучасні знання в галузі алергопатології. Вони запропонували новий підхід, заснований на доказовій медицині за допомогою виділення певних фенотипів, який пов'язаний зі специфічними механізмами, що визначаються як ендотипи та пов'язаними з ними діагностичними біомаркерами при АФ, індукований харчовими продуктами та лікарськими засобами [18]. Ця нова класифікація охоплює як класичні реакції ГЧ, описані Геллом і Кумбсом, так і інші механізми, що супроводжуються дегрануляцією тучних клітин з подальшим вивільненням гістаміну та брадикініну, активацією комплементу і не охоплюються даною класифікацією [1, 27].

В подальшому визначення АФ були надані у декількох міжнародних загальноновизначених документах. Так, у Міжнародній класифікації хвороб 10-го видання (МКХ-10) для її позначення виділено поняття анафілактичний шок: Т78.0 Анафілактичний шок, викликаний патологічною реакцією на їжу. Т78.2 Анафілактичний шок неуточнений. Т80.5 Анафілактичний шок, пов'язаний з введенням сироватки. Т88.6 Анафілактичний шок, обумовлений патологічною реакцією на адекватно призначений і правильно застосований лікарський засіб [19].

Відповідно рекомендаціям World Health Organization International Classification of Diseases — WHO ICD-11 (2019) АФ — це тяжка, небезпечна для життя системна реакція ГЧ, яка характеризується швидким початком із потенційно небезпечними для життя проблемами дихальних шляхів, дихання або кровообігу і зазвичай, хоча не завжди, пов'язана зі змінами шкіри та слизових оболонок [20]. Відповідно визначенню Австралійського товариства з клінічної імунології та алергології (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy — ASCIA) (2016) будь-яке гостре захворювання з типовими ознаками ураження шкіри (уртикарний висип, або еритема/почервоніння, та/або ангіоневротичний набряк) в поєднанні з респіраторними та/або серцево-судинними та/або стійкими тяжкими шлунково-кишковими симптомами; або будь-яке захворювання з гострим початком у вигляді гіпотензії або бронхоспазму або обструкції верхніх дихальних шляхів, може вважатися можливою АФ, навіть якщо типових ознак на шкірі немає [21]. Комітет з анафілаксії WAO (2020) запропонував наступне визначення АФ: «Анафілаксія — це серйозна системна реакція гіперчутливості, яка зазвичай швидко починається і може призвести до смерті. Тяжка АФ характеризується потенційно небезпечним для життя порушенням дихальних шляхів, дихання та/або кровообігу, і може виникнути без типових ознак шкіри або циркуляторного шоку» [22]. У

МКХ-11 для позначення АФ використовується кодування: 4A84 АФ. 4A84.0 АФ внаслідок алергічної реакції на їжу. 4A84.1 Лікарська АФ. 4A84.2 АФ через отруту комах. 4A84.3 АФ, спровокована фізичними факторами. 4A84.4 АФ, спричинена інгаляційними алергенами. 4A84.5 АФ внаслідок контакту з алергенами. 4A84.6 АФ, що виникає внаслідок ураження тучних клітин. 4A84.Y Інша уточнена АФ. 4A84.Z АФ неуточнена [20, 21]. Також у МКХ-11 визначена ступінь тяжкості АФ (в разі необхідності можна використовувати додатковий код): XS09 АФ 1 ступеня. XS59 АФ 2 ступеня. XS2Y АФ 3 ступеня. XS85 АФ 4 ступеня [20].

Незважаючи на досягнення у вивченні алергії, симптоми АФ залишаються недостатньо розпізнаними лікарями, тому при її діагностиці вони часто ставлять помилкові діагнози, що приводить до затримки часу між початком симптомів та призначенням вірного лікування, перш за все адреналіну, й таким чином ефективність лікування значно знижується, а можливість летального результату або виникнення ускладнень значно підвищується [23–25].

Після початкового опису АФ як клінічного стану з гострим початком симптомів, що охоплюють 2 або більше органів, або пов'язаних з гіпотензією або порушенням верхніх дихальних шляхів [26], її визначення дещо змінилося з урахуванням певних її фенотипів, в основі яких лежать ендотипи, що мають відповідні біомаркери [18].

### Фенотипи, ендотипи та біомаркери анафілаксії

Фенотипи АФ визначаються клінічною картиною реакції I типу (дія алергену на клітинні мішені, вивільнення гістаміну, триптази,  $PGD_2$ ,  $LTC_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  та їх дія на органи-мішені), реакції вивільнення цитокінів (цитокіновий шторм), змішаних реакцій і реакцій, обумовлених вивільненням брадікініну та активацією комплементу з відповідною дією на органи-мішені [1, 27].

Ендотипи АФ визначаються за клітинним і молекулярним механізмом реакцій ГЧ, встановленим за діагностичними біомаркерами (шкірні тести, триптаза, IgE, інтерлейкін-6 (IL-6) та інші), що лежать в основі цих фенотипів. Ендотипи АФ містять: IgE-опосередковані механізми (I тип за Геллом і Кумбсом — найбільш часті); не-IgE-опосередковані механізми (II та III типи за Геллом і Кумбсом); цитокін-опосередковані механізми; змішані реакції; пряма активація імунних клітин при первинному контакті з алергеном та активованим комплементом з вивільненням гістаміну, або брадікініну; невідомі механізми — АФ, індукована фізичними впливами, ідіопатична, пов'язана з прогестероном (може носити циклічний характер) [1, 27].

**I тип реакцій ГЧ (IgE-залежний).** IgE-опосередкована АФ є основним механізмом, що лежить в основі АФ алергічного походження [27, 28]. При цьому внаслідок впливу алергену серія сигналів запускає вироблення алерген-специфічного IgE В-клітинами (феномен сенсibiliзації). Під час подальшого потрапляння алергену у організм (через шкіру, слизові оболонки, потрапляння у кров і контакти з клітинами ендотелію

судин) утворюється антиген-алерген-специфічний IgE-комплекс, який зв'язується з рецептором Fc-епсилон-R1 на поверхні тучних клітин та/або базофілів і, при адекватній сигналізації, активує та дегранує ці клітини, тим самим вивільняючи попередньо сформовані медіатори, ферменти, цитокіни та стимулює синтез медіаторів запалення *de novo* (наприклад, триптази, гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, фактору активації тромбоцитів (ФАТ) та цитокінів) [29, 30]. Медіатори алергічного запалення впливають безпосередньо на тканини і викликають алергічне запалення з розвитком відповідних симптомів. Реакція поширюється шляхом залучення та активації додаткових запальних клітин, зокрема еозинофілів, які вивільняють ще більше медіаторів, включаючи медіатори ліпідного походження, такі як простагландин D2 та цистеїніл-лейкотрієни [31].

Ендотипом IgE-опосередкованих реакцій є вивільнення медіаторів з тучних клітин і базофілів, що викликає почервоління, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку, хрипи, нудоту, блювоту, діарею, гіпотензію, десатурацію кисню та серцево-судинний колапс разом з іншими симптомами [29, 30, 43]. Загальні тригери цих реакцій включають продукти харчування, ліки, латекс, отрути перетинчастокрилих комах та алергени навколишнього середовища [4, 15, 16, 44]. Між країнами існують важливі географічні та вікові відмінності в спектрі вказаних тригерних факторів, але найпоширенішими харчовими алергенами у дорослій та дитячій популяції є арахіс, молоко, яйця, горіхи, молюски, фрукти та овочі [45]; антибіотики, такі як  $\beta$ -лактами, нестероїдні протизапальні препарати, хіміотерапевтичні засоби, такі як похідні платини та таксани, анестетики; химерні гуманізовані людські MкАт та алергени для проведення імунотерапії [46, 47].

**II тип реакцій ГЧ (IgG-залежний).** На додаток до класичного шляху, опосередкованого IgE, на тваринних моделях були описані інші можливі шляхи, які важко дослідити на людях [32]. Так, участь IgG-залежних механізмів у розвитку АФ у людей та роль гальмівних Fc-рецепторів у обмеженні її масштабів є предметом обговорення. Нещодавня заміна локусу Fc $\gamma$ R з низькою афінністю людини у миші з експресією людського низькоафінного Fc $\gamma$ R продемонструвала розвиток пасивної та активної АФ у модельному дослідженні, що вказує на те, що активаційні низькоафінні рецептори IgG людини Fc $\gamma$ RIIIb і Fc $\gamma$ RIV домінують над інгібіторними рецепторами, такими як Fc $\gamma$ RIIb. Диференційна експресія інгібуючого Fc $\gamma$ RIV на міелоїдних клітинах, а також диференційне зв'язування та внесок підкласів IgG в розвиток АФ у людини потребують подальших досліджень [42]. Химерні IgG мКАт, такі як ритуксимаб, можуть індукувати вивільнення триптази та гістаміну, гіпотензію та симптоми, схожі на цитокіновий шторм, що вказує на потенційну роль IgG у розвитку АФ.

Це один з альтернативних шляхів, подібний до IgE-опосередкованого, але включає специфічні антитіла класу IgG. Такі IgG-опосередковані реакції обумовлюються утво-

ренням комплексів IgG та алергену, які перехресно зв'язуються з рецептором низької афінності макрофагів та нейтрофілів (FcγRIII), таким чином стимулюючи вивільнення ФАТ (а не гістаміну) [29, 32]. ФАТ викликає агрегацію тромбоцитів і вивільнення потужних судинозвужуючих агентів — тромбоксану A2 і серотоніну; діє безпосередньо на клітини ендотелію судин, підвищуючи проникність судин; зменшує серцевий викид, що може призвести до гіпотонії та серцевої дисфункції; і, серед інших ефектів, збільшує скорочення гладкої мускулатури дихальних шляхів, кишечника та матки [33, 34]. Рецептори IgG здатні активувати не тільки макрофаги та нейтрофіли для секреції ФАТ, а і тучні клітини (доведено *in vitro*), які можуть сприяти виникненню АФ у людини [35, 36]. Також показано, що химерні моноклональні антитіла IgG (mAbs), такі як ритуксимаб, індують АФ навіть за відсутності IgE, що свідчить про IgG-залежний механізм її розвитку [1, 37, 38].

**Пряма активація тучних клітин.** Останні повідомлення про пряму активацію тучних клітин, незалежно від тієї, що опосередкована IgE, вказують на те, що рецептор, пов'язаний з G-білком людини (Mas-related G protein-coupled receptor X2 MRGPRX2), може бути рецептором для багатьох лікарських засобів і катіонних білків, таких як хінолонові антибіотики (наприклад, ципрофлоксацин, левофлоксацин), загальні анестетики, такі як атракуроній і рокуроній, ікатибант та інші препарати похідні тетрагідроізохіноліну [39-43].

**Реакція вивільнення цитокінів (РВЦ), реакція цитокінового шторму.** Фенотип РВЦ, спричинений вивільненням прозапальних медіаторів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), ІЛ-1β та ІЛ-6, а їх клітини-мішені (ендотип) включають моноцити, макрофаги, тучні клітини та інші імунні клітини з гамма-рецептором Fc (FcγR) — важливим учасником багатьох ефекторних функцій імунної системи, включаючи вивільнення медіаторів запалення та антитіло-залежну клітинну цитотоксичність [27].

Тригерами цих реакцій є химерні, гуманізовані та людські МкАт, а також хіміотерапевтичні засоби, включаючи оксалиплатин [48]. Реакції ГЧ на біологічні агенти зустрічаються рідше, ніж стандартні інфузійні реакції [38]. Фенотипічно їх симптоми обмежуються ознобом, лихоманкою, загальним нездужанням з наступною гіпотензією, десатурацією та серцево-судинним колапсом, а клінічні прояви корелюють з рівнем ІЛ-6 у сироватці [50]. РВЦ, як правило, не такі тяжкі, як реакції цитокінового шторму [27]. Премедикація протизапальними інгібіторами ЦОГ-1 та кортикостероїдами може зменшити інтенсивність цих симптомів, але не захищає від тяжких реакцій [1].

**Реакції цитокінового шторму** є гострими, тяжкими та потенційно летальними системними ускладненнями через вироблення великої кількості цитокінів і хемокинів, які відіграють патологічну роль у розвитку системних симптомів [51, 52]. ІЛ-6 та інші запальні цитокіни, такі як ІЛ-8, ФНП-α, інтерферон гамма (ІФН-γ) та ІЛ-1β індують інактивацію кадгерину, який опосередковує адгезію клітин, що призво-

дить до витоку рідини через стінку судин у тканини внаслідок підвищення проникності капілярів; крім того, це викликає утворення тканинного фактора (тромбопластину) на клітинній поверхні моноцитів з подальшою активацією зовнішнього шляху згортання крові [53]. Ефекти прозапальних цитокінів відіграють негативну роль у розвитку болю, гіпоксії тканин, гіпотензії, дисфункції міокарда і, зрештою, призводять до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і поліорганної дисфункції [1, 38, 49]. ІЛ-6 є показовим біомаркером реакцій цитокінового шторму через його кореляцію з тяжкістю реакції та довговічністю присутності в сироватці крові [27, 52].

**Змішані реакції (тип I/РВЦ).** Змішані реакції виникають у вигляді комбінації фенотипів типу I та РВЦ і, як правило, спостерігаються під час хіміотерапії та/або реакцій ГЧ на МкАт, коли симптоми IgE-опосередкованих реакцій, такі як почервоніння, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, хрипи, нудота, блювота, діарея, гіпотонія, десатурація, серцево-судинний колапс і АФ, що загрожує життю, виникають внаслідок вивільнення медіаторів тучних клітин/базофілів (триптази, гістаміну, лейкотрієнів і простагландинів) та перекриваються симптомами, що виникають внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів, хемокинів (ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП-α), такими як озноб, лихоманка, нездужання, гіпотонія, десатурація та серцево-судинний колапс, що унеможливає розрізнення вказаних механізмів між собою [1, 27].

**Реакції активації комплементу та вивільнення брадикініну.** Реакції активації комплементу включають пряму активацію тучних та інших імунних клітин шляхом активації комплементу, а також пряму і непряму активацію внутрішнього шляху згортання крові [28, 35, 54]. Імунні комплекси можуть активувати систему комплементу, генеруючи анафілатоксини, такі як С3а і С5а, які можуть зв'язуватися з рецепторами комплементу, що призводить до вивільнення гістаміну, лейкотрієнів і простагландинів, які можуть викликати почервоніння, кропив'янку, гіпоксію, вазодилатацію та гіпотензію [54, 55]. Цей механізм був описаний для таких препаратів, як ванкоміцин [56], рентген-контрастні речовини [57], діалізні мембрани та інфузійні препарати [31]. Дослідження показали, що комплемент може відігравати важливу роль у спричиненій отрутою ос АФ, посилюючи реакцію активації комплементу протеазами, присутніми в отруті [55, 58].

Молекулярний шлях вивільнення брадикініну був з'ясований на тваринних моделях і включає збільшення гепарину через реагування контактної системи, керованої фактором XII, що призводить до вироблення брадикініну і в кінцевому підсумку пояснює підвищену проникність судин, яка клінічно реалізується у розвитку гіпотензії та десатурації [59].

Етанол і фізичні навантаження можуть брати участь у розвитку АФ через механізми, які до кінця не з'ясовані.

АФ класифікується як ідіопатична, коли не вдається ідентифікувати її тригер, і в даний час її частота становить від 6,5 до 35,0 % випадків [60]. У таких ситуаціях слід виключити захворювання тучних клітин (мастоцитоз шкіри або пігментна кропив'янка, системний мастоцитоз та синдром активації тучних клітин). Виключення пігментної кропив'янки не виключає наявності мастоцитозу, як і визначення нормального вихідного рівня триптази. При підозрі на мастоцитоз необхідно проводити 3 визначення сироваткового рівня триптази у різні дні [61, 62].

### Клінічні прояви анафілаксії

АФ зазвичай розвивається в перші 15 хвилин після контакту з алергеном, максимум протягом 1–2 годин. При вживанні деяких харчових алергенів ( $\alpha$ -Gal) АФ може мати відстрокований характер. При АФ у пацієнтів спостерігається наступні симптоми: почервоніння, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, задишка, хрипи, нудота, блювота, діарея, прискорене серцебиття. Людина може почуватися неспокійно та відчувати хвилювання. Артеріальний тиск (АТ), як правило, знижується нижче 90/60 мм рт. ст. (гіпотонія), що супроводжується короткочасною втратою свідомості (непритомністю), і може стати небезпечно низьким (сistolічний АТ 40–60 мм рт. ст.) і навіть взагалі не визначатися, оскільки розвивається серцево-судинний колапс та анафілактичний шок. Також у пацієнта можуть виявлятися й інші симптоми: запаморочення, свербіж та гіперемія шкіри, кашель, нежить, чхання, висипання та набряк шкіри, слизових оболонок та підшкірної і підслизової оболонок (ангіоневротичний набряк), найбільш небезпечний в області гортані, холодний піт, швидкий, поверхневий пульс. Дихання може стати утрудненим, уривчастим (стридорозним), може з'явитися експіраторна задишка через звуження або набряк глотки та/або дихальних шляхів, що приводить до десатурації кисню. Можлива нудота, блювання, біль у животі та пронос [1, 27].

Крім того, до вказаних симптомів в ряді випадків можуть приєднуватися й певні атипівні симптоми, до яких відносяться озноб і лихоманка, наприклад, під час реакції на хіміотерапевтичні засоби, такі як оксалиплатин, хінолонові антибіотики (ципрофлоксацин, левофлоксацин), загальні анестетики (атракуроній, рокуроній) і біль під час розвитку реакцій на таксан, МкАт, ікатибант та похідні тетрагідроізохіноліну, що обумовлені безпосередньою активацією лікарськими засобами G-зв'язаного рецептора MRGPRX2, який експресується на тучних та інших клітинах, а при його активації призводить до дегрануляції тучних клітин. Участь рецептора MRGPRX2 у реакціях ГЧ та АФ не супроводжується залученням IgE [40, 42].

Таким чином, серед найпоширеніших симптомів АФ в залежності від ураження органів та систем виділяють:

- Шкірні та слизові симптоми і ознаки, що виникають у 90 % її епізодів та включають почервоніння, свербіж, генералізовану кропив'янку та/або ангіоневротичний набряк губ, язика, язичка, периорбітальний набряк або

набряк кон'юнктиви. Однак кропив'янка, почервоніння та свербіж можуть зникнути до моменту звернення пацієнта до медичного закладу, тому важливо запитати пацієнта про наявність шкірних ознак на початку реакції.

- *Респіраторні симптоми та ознаки*, які спостерігаються приблизно у 85% епізодів, включають виділення з носа, закладеність носа, чхання, свербіж у горлі та слухових проходах, зміну якості голосу, відчуття змикання горла чи ядухи, стридор, задишку, хрипи чи кашель.
- *Шлунково-кишкові симптоми та ознаки*, що виникають у 45 % епізодів, включають нудоту, блювання, діарею та спастичні болі в животі.
- *Серцево-судинні симптоми та ознаки*, що виникають у 45 % епізодів, включають гіпотонію (колапс), синкопе, нетримання сечі, запаморочення, тахікардію та гіпотензію.

АФ може прогресувати настільки швидко, що людина непритомніє, настає зупинка дихання, судоми і втрата свідомості протягом декількох хвилин, АТ вкрай низький або не визначається, діагностують анафілактичний шок. За відсутності належного екстреного лікування тяжка АФ може виявитися смертельною.

Отже, АФ включає широкий спектр симптомів, які коливаються від легких і середньотяжких респіраторних симптомів до розвитку анафілактичного шоку, що підкреслює той факт, що не кожен епізод АФ може бути життєзагрозливим, але при цьому не виключається можливість розвитку АФ без залучення шкіри та розвитку шоку.

У зв'язку з цим **WAO Anaphylaxis Committee 2020 пропонує наступні критерії АФ** [22, 63]:

1. Деякі реакції спочатку проявляються ізольованими респіраторними або серцево-судинними симптомами [64], причому такі прояви не є рідкістю навіть при АФ, яка закінчилась смертю і була викликана вживанням їжі та іншими алергенами [65]. Важливо, що достатньо часто незважаючи на обмеженість клінічних проявів, такі реакції слід розглядати як АФ та лікувати пацієнтів відповідним чином.
2. Деякі визначення ототожнюють АФ як системну реакцію, проте нерідко алергічні реакції охоплюють лише шкіру, віддалену від місця впливу алергену. При цьому це однозначно системний прояв даного стану, але його не слід класифікувати як АФ за відсутності потенційно небезпечних для життя симптомів з боку дихальної та/або серцево-судинної систем [66].
3. Деякі тригери АФ спричиняють швидке прогресування симптомів, але виникають із затримкою на 3-8 годин після впливу алергену, наприклад, після вживання м'яса ссавців, мембрани клітин яких містять вуглеводні структури — галактоза-альфа-1,3-галактозу ( $\alpha$ -gal) [67]. При контакті  $\alpha$ -gal з специфічним IgE, що утворився після укусів кліщів, таких як *Amblyomma americanum* у США та *Ixodes holocyclus* в Австралії, які можуть передавати цей вуглевод жертві, розвивається

- ся відстрочена АФ на споживання м'ясних продуктів ссавців («червоне м'ясо») [67].
4. При АФ можуть спостерігатися шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювота, спастичний біль у животі, які виникають частіше при АФ внаслідок вживання харчових продуктів-алергенів [68].
  5. АФ може виникнути при відсутності ураження шкіри і без розвитку шоку. Так, шкірні ознаки відсутні у 10–20 % випадків АФ, що може призвести до затримки постановки її діагнозу [16]. Тому Комітет WAO з АФ, як вказувалося раніше, запропонував наступне її визначення [69]: «Анафілаксія — це серйозна системна реакція гіперчутливості, яка зазвичай швидко починається і може призвести до смерті. Тяжка анафілаксія характеризується потенційно небезпечним для життя порушенням дихальних шляхів, дихання та/або кровообігу та може виникнути без типових уражень шкіри або циркуляторного шоку». На підставі нових критеріїв ЕААСІ АФ високоїмовірна, коли спостерігається будь-який з 3-х критеріїв, що представлені у таблиці 1 (ЕААСІ, 2021 update) [70].

### Ступені тяжкості анафілаксії

Оцінити тяжкість анафілактичної реакції достатньо складно. На сьогодні все ще немає загального консенсусу щодо остаточних критеріїв оцінки ступеня тяжкості таких реакцій, що частково пов'язано з тим, що деякі з класифікацій, розроблені для оцінки реакцій в залежності від виду тригера, наприклад, АФ, розвиток якої пов'язаний з анестезією та укусами перетинчастокрилих комах, може оцінювати блювоту як більш тривожний симптом, на відміну від тих класифікацій, що використовуються для АФ, пов'язаної з вживанням харчових продуктів. Також відмінності можна знайти й серед залучених в патологічний процес систем організму або інтенсивності симптомів АФ. На наш погляд, для оцінки ступенів тяжкості АФ найбільш підходить моди-

фікована система WAO для оцінки ступеня тяжкості системних алергічних реакцій, що пов'язані з будь-якими причинами (WAO, 2020) (табл. 2) [71]. Слід відзначити, що у цій класифікації лише ступені 3, 4 та 5 системних алергічних реакцій відповідають визначенню поняття АФ, тоді як ступені 1–2 йому не відповідають, тобто не є проявом АФ. Деякі додаткові симптоми, такі як слинотеча або неврологічні симптоми можуть зустрічатися при розвитку АФ у дітей [72]. Найтяжчим проявом АФ традиційно залишається анафілактичний шок [71].

### Висновки

1. Діагноз анафілаксії слід ставити тоді, коли у пацієнта розвиваються симптоми ураження з боку двох або більше органів та/або відбуваються набряк гортані, раптове падіння артеріального тиску, раптові зміни життєво важливих показників після недавнього прийому їжі, ліків, включаючи антибіотики, після проведення хіміотерапії та введення МкАт, після укусів перетинчастокрилих комах, впливу факторів навколишнього середовища (наприклад, контакт з латексом, шерстю тварин і пилом рослин).

2. Особи, яким встановлений діагноз анафілаксії, потребують негайного внутрішньом'язового введення епінефрину (адреналіну). Необхідно пам'ятати, що неогрунтоване використання адреналіну може призвести до синдрому Такоцубо, а тяжка анафілаксія може призвести до синдрому Куніса, тобто прийняття рішення про введення епінефрину (адреналіну) повинно бути максимально зваженим.

3. Клінічні прояви анафілаксії не завжди включають зміни з боку шкіри та слизових оболонок, а гіпотензія та шок можуть не спостерігатися. Нетипові симптоми, такі як біль, озноб і лихоманка визначені в якості нових можливих, клінічних проявів анафілаксії при використанні моноклональних антитіл та препаратів для хіміотерапії злоякісних новоутворень.

Таблиця 1. Клінічні критерії діагнозу анафілаксії (ЕААСІ, 2022) [70].

АНАФІЛАКСІЯ Є ВИСОКОВІРОГДНОЮ, ЯКЩО НАЯВНИЙ БУДЬ-ЯКИЙ З ТРЬОХ НАСТУПНИХ КРИТЕРІЇВ:

1. Гострий початок захворювання (від хвилин до декількох годин) з ураженням шкіри та/або слизових оболонок (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж або почервоніння шкіри, ангіоневротичний набряк губ, язика та язичка).

І ЯК МІНІМУМ ОДИН З НИЖЧЕНАВЕДЕНИХ КРИТЕРІЇВ:

- A. Порушення дихання (наприклад, задишка, хрипи та бронхоспазм, стридор, гіпоксемія)
- B. Зниження артеріального тиску\* або супутні симптоми дисфункції органів (наприклад, гіпотонія, колапс, синкопе, нетримання сечі).

2. ДВІ АБО БІЛЬШЕ ОЗНАК З НИЖЧЕНАВЕДЕНИХ, ЯКІ ВИНИКАЮТЬ ШВИДКО ПІСЛЯ ВПЛИВУ МОЖЛИВОГО АЛЕРГЕНУ ДЛЯ ЦЬОГО ПАЦІЄНТА (ВІД ХВИЛИН ДО ДЕКІЛЬКОХ ГОДИН):

- A. Ураження слизових оболонок та шкіри (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, припухлість губ, язика, язичка).
- B. Порушення дихання (наприклад, задишка, хрипи та бронхоспазм, стридор, гіпоксемія).
- C. Зниження артеріального тиску\* або супутні симптоми (наприклад, гіпотонія, колапс, синкопе, нетримання сечі).
- D. Стійкі шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нападоподібний біль у животі, блювання).

3. ЗНИЖЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПІСЛЯ КОНТАКТУ З ВІДОМИМ ДЛЯ ЦЬОГО ПАЦІЄНТА АЛЕРГЕНОМ (ВІД ХВИЛИН ДО ДЕКІЛЬКОХ ГОДИН):

- A. Немовлята та діти — низький систолічний тиск (залежно від віку)\* або зниження більш ніж на 30 % систолічного артеріального тиску.
- B. Дорослі — систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт.ст. або зниження вихідного для цієї особи рівня систолічного артеріального тиску більш ніж на 30 %.

Примітка: \*Низький систолічний тиск у дітей визначається як: – менше 70 мм рт. ст. від 1 місяця до 1 року; – менше (70 мм рт. ст. + [2 x вік]) від 1 до 10 років; – менше 90 мм рт. ст. від 11 до 17 років.

Таблиця 2. Ступені тяжкості системної алергічної реакції за класифікацією Всесвітньої організації алергії (WAO, 2017 р.) [71]

Системна алергічна реакція, яка не є проявом анафілаксії		Системна алергічна реакція, яка є проявом анафілаксії		
Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4	Ступінь 5
Наявність легких симптомів/ознак ураження однієї системи органів	Одна або більше ознак середньої тяжкості	Ураження верхніх/нижніх дихальних шляхів:	Ураження нижніх дихальних шляхів:	Ураження дихальних шляхів:
Шкірні прояви: - кропив'янка та/або еритема - відчуття тепла та/або свербіж, не локалізовані в місці ін'єкції та/або - поколювання - свербіж губ - ангіоневротичний набряк (не гортані)*	Шкірні прояви: - генералізована кропив'янка - генералізована еритема - дифузний свербіж - значний ангіонабряк (без набряку губ та гортані) Та/або Гастроінтестинальні прояви: - персистуючий ( $\geq 20$ хв) біль в животі - блювота та/або діарея	- легкий бронхоспазм - кашель - експіраторна задишка - ларингоспазм - стридор - біль при ковтанні	- сильний бронхоспазм, відсутність реакції на 2 в/м дози епінефрину - стридор	- гостра дихальна недостатність, що потребує штучної вентиляції легень - зупинка дихання
Або		Та/або		Та/або
Симптоми з боку верхніх дихальних шляхів:		Шлунково-кишкові та шкірні прояви	Кардіоваскулярні прояви: - гіпотензія (гіпотонія, запаморочення, непритомність, колапс)	Кардіоваскулярні прояви: - шок - зупинка серця
- назальні симптоми (чихання, ринорея, свербіж у носі та/або закладеність носа)		Спазми кишечника** та/або блювота/діарея	Та/або	Анафілактичний шок
- першіння в горлі (свербіж у горлі)		Інші	Неврологічні	Втрата свідомості (вагогальна непритомність виключається)
- кашель, не пов'язаний з бронхоспазмом		Спазми матки	Будь-який(і) симптом(и)/ прояв(и) від 1 або 3 ступеня повинні включатися	Будь-який(і) симптом(и)/ прояв(и) 1, 3 або 4 ступеня повинні включатися
Або		Будь-який(і) симптом(и)/ прояв(и) починаючи від 1 ступеня повинні включатися		
Гастроінтестинальні прояви: нудота, біль в животі - абдомінальний біль				
Або				
Свербіж кон'юнктив, сльозотеча				
Металевий смак				

Примітки: а. Реакції на місці застосування вважаються місцевими реакціями. Симптоми слизової оболонки порожнини рота, такі як свербіж після введення сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ), або відчуття тепла та/або свербіж у місці підшкірної ін'єкції імунотерапії вважатимуться місцевою реакцією.

\* — Реакції шлунково-кишкового тракту після СЛІТ або оральної імунотерапії (ОІТ) також вважаються місцевими реакціями, якщо вони не виникають разом з іншими системними проявами.

## MODERN ASPECTS OF ANAPHYLAXIS DIAGNOSTIC AND TREATMENT. PART 1

V. D. Babadzhani<sup>1</sup>, S.V. Zaikov<sup>2</sup>, M. A. Lykova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The aim of this review is to characterize the epidemiology, determine the phenotypes and endotypes of anaphylaxis, pathogenetic mechanisms of its development, systematize on their basis of clinical manifestations and degrees of severity of this condition, evaluate possible biomarkers of anaphylaxis for their wider implementation in clinical practice.

Anaphylaxis is the most severe of allergic reactions, putting patients at high risk of losing their lives and requiring prompt recognition and immediate treatment. However, since its symptoms mimic the manifestations of other diseases, such as asthma and urticaria, the diagnosis of anaphylaxis is often insufficiently effective due to the very rare determination of the tryptase level, so the treatment of patients is delayed, and epinephrine (adrenaline) is used late. The main causes of anaphylaxis are poorly understood, and death due to anaphylaxis is often difficult to investigate due to misdiagnosis of the condition.

**Key words:** anaphylaxis, phenotypes and endotypes of anaphylaxis, anaphylactic shock, immediate-type hypersensitivity reactions, IgE, monoclonal antibodies, epinephrine.

## ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Kuznetsova LV, Babazhan VD, Zaikov SV, et al. Anaphylaxis. K. «Aktavis Ukraine». 2014:226p. [In Ukrainian].
3. Campbell R, Hagan J, Manivannan V, et al. Evaluation of National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):748-752. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.030.
4. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.981.
5. Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, et al. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:1-11. doi: 10.1186/s13223-018-0234-0.
6. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy.* 2019;74:1063-1080. doi: 10.1111/all.13732.
7. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mugica-Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(3):163-175.
8. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169-1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027.
9. Cohen SG, Zelaya-Quesada M. Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):331-6. doi: 10.1067/mai.2002.126565.
10. Cohen SG. Pioneers and milestones. Clemens von Pirquet, MD (1874-1929). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):722-4. doi: 10.1067/mai.2002.123049.
11. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
12. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med.* 2006;47(4):373-380. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
13. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):584-591. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.009.
14. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2 Suppl):402-407. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.061.
15. Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):625-636. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.025.
16. Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(3):193-204. doi: 10.1159/000354543.
17. Simons FE, Arduoso LR, Bild MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9.
18. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRAC- TALL 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.
19. MKX-10. Available from: <https://e-mis.com.ua/mkx-10> (last accessed 12.01.2024).
20. International Classification of Diseases. Available from: <http://id.who.int/icd/entity/1868068711> (last accessed 12.01.2024).
21. ASCIA 2016 Conference Report. Available from: <https://www.allergy.org.au/conferences/ascia-annual-conference/reports/2016> (last accessed 12.02.2024).
22. Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
23. Agelebe E, Musa TL, Ajayi IA, Oyedede OA. Anaphylaxis complicated by acute respiratory distress and fatal outcome in a Nigerian family. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(1):SD01-SD03. doi: 10.7860/JCDR/2017/21449.9158.
24. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, et al. Anaphylaxis in the pediatric emergency department: analysis of 133 cases after an allergy workup. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1256-1263. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.011.
25. Banerji A, Rudders S, Clark S, Wei W, Long AA, Camargo CA Jr. Retrospective study of drug-induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:46-51. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.012.
26. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
27. 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.
28. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):335-348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003.
29. Dombrowicz D, Brini AT, Flamand V, et al. Anaphylaxis mediated through a humanized high affinity IgE receptor. *J Immunol.* 1996;157:1645-51.
30. Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:1-11. doi: 10.1159/000315934.
31. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1674-1680. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.015.
32. Gillis CM, Jonsson F, Mancardi DA, et al. Mechanisms of anaphylaxis in human low-affinity IgG receptor locus knock-in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1253-1265.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.058.
33. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.019.
34. Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):506-15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.033.
35. Sala-Cunill A, Bjorkqvist J, Senter R, et al. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):1031-1043.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.057.
36. Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1137-1145.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.056.
37. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy.* 2010;65(5):657-661. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02280.x.
38. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):335-348. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.011.
39. Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):20-30. doi: 10.1007/s11882-016-0598-5.
40. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):700-710. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.051.
41. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed pathomechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or "innate hypersensitivity"? *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):12-23. doi: 10.3390/ijms18061223.
42. Zhang T, Che D, Liu R, et al. Typical antimicrobials induce mast cell degranulation and anaphylactoid reactions via MRGPRX2 and its murine homologue MRGPRB2. *Eur J Immunol.* 2017;47(11):1949-1958. doi: 10.1002/eji.201746951.
43. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012;18(5):693-704. doi: 10.1038/nm.2755.
44. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):145-163. doi: 10.1016/j.iac.2007.03.002.
45. Mostmans Y, Blyckers M, Mols P, Gutermuth J, Grosber M, Naeije N. Anaphylaxis in an urban Belgian emergency department: epidemiology and aetiology. *Acta Clin Belg.* 2016;71(2):99-106. doi: 10.1179/2295333715Y.0000000060.
46. Cavkaytar O, Karatmaca B, Cetinkaya PG, et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(5):56-63. doi: 10.2500/aap.2017.38.4064.
47. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1169-1178. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.031.
48. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):175-185. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.006.
49. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(2):115-120. doi: 10.1016/j.ana.2016.05.013.
50. Isabwe G, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Novel evidence-based phenotypes and endotypes of hypersensitivity reactions to 16 monoclonal antibodies: management with 526 desensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):159-170. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018.
51. Schuler GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(2):277-292. doi: 10.1016/j.berh.2014.03.002.
52. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959-970. doi: 10.2217/imt-2016-0020.
53. Gomez-Salinerio JM, Rafii S. Plasmid regulation of acute cytokine storm. *Blood.* 2017;130(1):5-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-776385>.
54. Munoz-Cano RM, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):73-82. doi: 10.18176/jiaci.0046.
55. Fregonese L, Swan FJ, van Schadewijk A, et al. Expression of the anaphylatoxin receptors C3aR and C5aR is increased in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1148-1154. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.068.
56. Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, Fine PL. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(6):633-635. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62416-7.
57. Simon RA, Schatz M, Stevenson DD, et al. Radiographic contrast media infusions. Measurement of histamine, complement, and fibrin split products and correlation with clinical parameters. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63(4):281-288. doi: 10.1016/0091-6749(79)90114-3.
58. van der Linden PW, Hack CE, Kerckhaert JA, Struyvenberg A, van der Zwan JC. Preliminary report: complement activation in wasp-sting anaphylaxis. *Lancet.* 1990;336(8720):904-906. doi: 10.1016/0140-6736(90)92272-j.



59. Sala-Cunill A, Bjorkqvist J, Senter R, et al. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):1031-1043. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.057.
60. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(7):942-952. doi: 10.1111/cea.13402.
61. Broesby-Olsen S, Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, et al. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: value of kit D816V mutation analysis of peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:262-264. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.031.
62. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1125-1133. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.006.
63. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy*. 2016;71(9):1241-1255. doi: 10.1111/all.12924.
64. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1141-1149. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.015.
65. Pumphrey R, Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: *Advances in Anaphylaxis Management*. United House, 2 Albert Place. vols. 32-48. London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2014. <https://doi.org/10.2217/fmeh2013.13.248>.
66. Korosec P, Gibbs BF, Rijavec M, Custovic A, Turner PJ. Important and specific role for basophils in acute allergic reactions. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:502-512. doi: 10.1111/cea.13117.
67. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the a-gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2348-2358. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.031.
68. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Arch Dis Child*. 2019;104:83-90. doi: 10.1136/archdischild-2018-314867.
69. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019;12:100066. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100066.
70. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77:357-377. doi: 10.1111/all.15032.
71. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World allergy organization systemic allergic reaction grading system: is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:58-62. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.009.
72. Soller L, Abrams EM, Carr S, et al. First real-world safety analysis of preschool peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2759-2767. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.010.

**Цитування:** Бабаджан ВД, Зайков СВ, Ликова МА. Сучасні аспекти діагностики та лікування анафілаксії. Частина 1. Астма та алергія. 2024;1:17–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-17-25.

**Cited:** Babadzhan VD, Zaikov SV, Lykova MA. Modern aspects of anaphylaxis diagnostic and treatment. Part 1. Asthma and allergy (Ukraine). 2024;1:17–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-17-25. Ukrainian.

#### Відомості про авторів

##### В. Д. Бабаджан\*

Доктор медичних наук, професор, Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка А. Т. Малої, м. Харків, Україна  
Адреса: просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022.  
Тел.: +380 67 573 23 38  
E-mail: vd.babadzhan@knmu.edu.ua  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3939-4209>

##### С. В. Зайков\*

доктор медичних наук, професор, кафедра фізіотерії і пульмонології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112.  
Тел.: +380 68 340 15 61  
E-mail: zaikov1960@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

##### М. А. Ликова

аспірантка кафедри фізіотерії і пульмонології,  
Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна,  
Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112.  
Тел.: +380 97 701 16 69  
E-mail: maryana\_lykova@ukr.net  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0943-404>

#### Information about authors

##### V. D. Babadzhan

Doctor of Medical Sciences, professor, Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine No. 2 and of Clinical Immunology and Allergology named after Academician L.T. Mala, Kharkiv, Ukraine  
Address: Nauky avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022.

##### S. V. Zaikov

Doctor of Medical Sciences, professor, department of phthysiology and pulmonology, National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine  
Address: St. Dorohozhitska, 9, Kyiv, Ukraine 04112.

##### M. A. Lykova

Post-graduate student of the department of phthysiology and pulmonology, National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine  
Address: St. Dorohozhitska, 9, Kyiv, Ukraine 04112.

Надійшла до редакції / Received: 27.01.2024 р.  
Прийнято до друку / Accepted: 15.02.2024 р.