

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНАФІЛАКСІЇ.

Частина 2

В. Д. Бабаджан^{*1,А,В,С,D}, С. В. Зайков^{*2,А,В,Е,F}, М. А. Ликова^{2,В,D,Е}

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

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

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

Резюме. Мета огляду — систематизація і розгляд біомаркерів анафілаксії для їх широкого клінічного застосування, що зробить діагностику цього захворювання ранньою та точною, а лікування більш ефективним.

Нова класифікація анафілаксії, заснована на точній медицині з використанням фенотипів, ендотипів і біомаркерів, розширила класифікацію Ф. Гелла і Р. Кумбса, що дозволило краще ідентифікувати та лікувати анафілаксію.

Шкірні тести, визначення специфічних IgE, алергокомпонентна діагностика є безпечними інструментами для виявлення сенсibilізації до численних алергенів, особливо у пацієнтів з високим ризиком анафілаксії, наприклад, у пацієнтів з раком, муковісцидозом і мастоцитозом. Інші біомаркери, такі як тест активації базофілів, визначення рівня триптази є корисними діагностичними інструментами, які увійдуть у повсякденну алергологічну практику у недалекому майбутньому. Рівень триптази бажано визначати з 30 хвилин до 3 годин після початку реакції. Триптаза є на даний момент найкращим біомаркером, який підтверджує діагноз анафілаксії. Більше 30 % пацієнтів з ідіопатичною або неспровокованою анафілаксією можуть мати основну патологію — захворювання клоональних тучних клітин. Визначення рівня триптази у таких хворих може допомогти ідентифікувати пацієнтів із клоональними захворюваннями тучних клітин.

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

Біомаркери анафілаксії

Шкірні тести. Збирання анамнезу важливе для виявлення причинних алергенів, але саме шкірний тест є високоспецифічним для визначення алергічної реакції I типу, який використовується для виявлення сенсibilізації до численних алергенів, включаючи аерозольні, харчові, медикаментозні (включаючи препарати платини), β-лактами, місцеві анестетики та компоненти отрути перепончатокрихих комах [1, 2, 3]. На сьогодні для діагностики гіперчутливості негайного типу та встановлення причинного алергену методом вибору є шкірні прик-тести (ШПТ) з алергенами.

Шкірні тести вважаються безпечними для пацієнтів з анафілаксією та мастоцитозом в анамнезі за умови контролю супутніх захворювань, таких як астма. Такі ліки, як β-блокатори та інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), можуть підвищити ризик серйозної реакції при виконанні шкірних тестів; тому їх прийом слід припинити перед тестуванням [4]. Пацієнти з реакцією вивільнення цитокінів (РВЦ) та реакцією активації комплементу, ймовірно, будуть мати негативні результати ШПТ через механізми, не пов'язані з IgE; однак виконання таким хворим ШПТ все ж корисно для ідентифікації пацієнтів, у яких може спостерігатися перехід від РВЦ

до реакцій I типу або тих, хто має реакції гіперчутливості змішаного типу [5].

Через тимчасову втрату шкірної реактивності після анафілаксії між розвитком анафілактичної реакції та проведенням ШПТ має бути перерва в 4–6 тижнів, оскільки повне відновлення реактивності шкіри може зайняти до 6 тижнів. Однак через необхідність лікування робляться винятки для прискорення проведення шкірних тестів до 2 тижнів після анафілактичної реакції, що повинно бути достатньо для відновлення шкірної реактивності, але при цьому отримані негативні результати ШПТ можуть бути непереконливими і вимагати подальших лабораторних досліджень [6]. При медикаментозній алергії шкірне тестування слід проводити також через 4–6 тижнів після зникнення клінічних симптомів і «очищення» крові від причинного та протиалергічних препаратів [7]. У разі гіперчутливості до перетинчастокрихих комах реактивність ШПТ може бути помилково негативною протягом приблизно 6 тижнів після такої реакції, тому й ШПТ слід виконувати пізніше [8].

Для оцінки алергії на пеніцилін потрібне шкірне тестування з використанням як великих, так і малих його детермінант, оскільки деякі пацієнти чутливі саме до малих детермінант, які на даний момент не є комерційно доступними в Україні та США [9]. Для пацієнтів з віддаленим анамнезом алергії на пеніцилін та наявністю симп-

томів, що виключають реакцію гіперчутливості I типу, після виконання ШПТ з негативним результатом може бути показаний челендж-тест (прийом пеніциліну під язик) [10, 11, 12]. В основі анафілаксії на β -лактами можуть лежати реакція на β -лактаманне кільце або реакція на його бічний ланцюг, а також перехресна реактивність між різними препаратами групи β -лактамів, що мають спільні антигенні детермінанти, на які хворий відреагував [2]. З іншого боку, були описані пацієнти, здатні переносити цефалоспорини, у яких виникали анафілактичні реакції на амоксицилін і деякі інші β -лактами [13, 14].

Специфічність і чутливість шкірного тесту з моноклональними антитілами (МкАт) не з'ясовані, оскільки алергенні компоненти/епітопи цих препаратів ще не визначені, але вважається, що певну роль у їх виникненні відіграють не опосередковані IgE алергічні механізми. Для химерних МкАт, таких як ритуксимаб та інфліксимаб, мишачі епітопи беруть участь у алергічній відповіді, а результати ШПТ є позитивними у 60–70 % пацієнтів із I типом реакцій та реакціями змішаного типу на ритуксимаб, однак лише 50 % пацієнтів із реакціями I типу, викликаними інфліксимабом, мають позитивні результати ШПТ [15]. В дослідженні Isabwe G et al. з 23 пацієнтів, які в подальшому були десенсибілізованими до трастузумабу, інфліксимабу або ритуксимабу, тільки 13 мали позитивні результати ШПТ, хоча всі вони мали симптоми, характерні для I типу алергічних реакцій або для реакцій змішаного типу [16]. Інше дослідження показало, що 58 із 106 пацієнтів, які отримували МкАт, проводили ШПТ з позитивним результатом у 41 % випадків. За фенотипом ШПТ були позитивним у 44 % осіб з алергічними реакціями I типу, 11 % — з РВЦ і 54 % — з реакціями змішаного типу. Позитивний результат ШПТ асоціювався з більшою тяжкістю алергічної реакції. Негативне прогностичне значення ШПТ для більшості МкАт не встановлене, таким чином, проведення ШПТ хворим, яким планується введення МкАт, є клінічно виправданим. Ці результати вказують на значення ШПТ для прогнозування розвитку медикаментозної алергії при проведенні лікування МкАт, а також на необхідність продовження подібних досліджень в цьому напрямку [16].

Тестове дослідження впливу їжі на слизову оболонку ротової порожнини (**дозований челендж-тест**) може виявити сенсибілізованих пацієнтів, не ідентифікованих за допомогою шкірних тестів та за допомогою визначення специфічних IgE. Результати нещодавнього дослідження показують, що 1,5 мг білка арахісу може бути безпечно нанесене на слизову оболонку порожнини рота і викликати об'єктивні прояви розвитку локальної алергічної реакції менше, ніж у 5 % пацієнтів з алергією на арахіс, яка не була виявлена за допомогою шкірних тестів або специфічного вимірювання рівню IgE, що дозволяє додатково визначити пацієнтів з алергією на арахіс. Цей підхід потребує підтвердження та має бути персоналізо-

ваним шляхом індивідуальної оцінки ризику розвитку харчової алергії [17, 18].

Як шкірні тести, так і челендж-тести є високоефективними тестами *in vivo* для діагностики алергії. Зважаючи на те, що не всі алергенні сполуки присутні в сучасних екстрактах для проведення шкірних тестів, челендж-тест залишається золотим стандартом виключення алергії після негативного шкірного тесту. Пацієнти з переконливим анамнезом анафілаксії та ознаками сенсибілізації до певних харчових алергенів не повинні піддаватися челендж-тесту (пероральному прийому цього виду харчового продукту) через високий ризик анафілаксії при його виконанні. Для тих осіб, хто має неоднозначний анамнез, низькі або помірні ознаки сенсибілізації, або і те, і інше може бути корисним тестовий прийом підозрюваного харчового продукту під контролем лікаря. Позитивний (невдалий) челендж-тест забезпечує надійну основу для подальшого уникання певних харчових продуктів-алергенів. Негативні результати проведеного челендж-тесту дозволяють вперше або повторно ввести конкретний харчовий продукт в раціон пацієнта [1, 2, 17, 18].

Дослідження рівня специфічних IgE. Багато пацієнтів з алергічними захворюваннями (атопічний дерматит, алергічна астма, алергічний риніт) мають підвищений рівень загального IgE. Це підвищення не є специфічним, і низькі рівні загального IgE не можна використовувати для виключення наявності алергічного захворювання, оскільки у пацієнтів може спостерігатися місцеве вироблення алергенспецифічних IgE в тканинах, які ще не потрапили у кровотік, а загальний IgE є сукупністю різних видів IgE, в тому числі специфічних, що виробились і поступили у кровотік, тому сам по собі підвищений рівень загального IgE рідко є достатнім для діагностики алергічного захворювання [2, 19]. Крім алергічних захворювань, обумовлених підвищеною продукцією IgE-антитіл, підвищений рівень сумарних IgE може спостерігатись при паразитарній інвазії (аскаридозі, нематодозі кишечника, ехінококозі, анкілостоматозі, амебіазі, синдромі міграції личинок гельмінтів), алергічному бронхолегеневому аспергільозі, імунопатологічних захворюваннях (синдромах Ді Джорджі, Віскотта-Олдріча, гіпер-IgE-синдромі), зворотній піодермії (синдром Джоба-Баклі), пухирчатці (синдром Неймана), онкопатології, реакції «трансплантат проти господаря» тощо.

Вимірювання рівня алергенспецифічного IgE достатньо часто позитивно корелює з результатами шкірного тестування [20]. Рівні специфічного IgE можна вимірювати для харчових продуктів, алергенів навколишнього середовища, отрути перетинчастокрилих комах та ліків, включаючи антибіотики та засоби для хіміотерапії [21, 22]. Діагностична ефективність визначення рівнів специфічних IgE може бути кращою, ніж ШПТ на харчові продукти, пилкові та побутові алергени через їх недостатньо

високу точність, відсутність кількісної оцінки результату та мінливість між партіями та виробниками алергенних екстрактів [2, 23, 25].

IgE, специфічний для отрути перетинчастокрилих, має достатньо високу чутливість і специфічність, а компоненти отрути є доступними для клінічного використання в лабораторних тестах. При проведенні ШПТ стало очевидним, що пацієнти, які отримували екстракти отрути з метою десенсибілізації, можуть мати анафілаксію під час повторного застосування алергенів, що може бути пов'язано з сенсибілізацією до малих детермінант, таких як Ara m 10, тому він зараз відсутній у алерговакцинах із отрути комах [26, 27, 28]. В останні роки все ширше стали використовувати методи багатокомпонентної алергодіагностики для визначення особливостей сенсибілізації до інсектних алергенів [24]. Пацієнти з підвищеними рівнями специфічних IgE до отрути перетинчастокрилих, які були сенсибілізовані до великих і малих детермінант, після вакцинації можуть бути недостатньо захищеними, тому їм рекомендовано при алерговакцинації збільшити дозу отрути комах. Найдієвішим тестом для визначення ефективності алергенспецифічної імунотерапії є тест на ужалення живої комахи, однак безпечність такого провокаційного тесту викликає дискусію в колі алергологів [28, 29].

Разом з тим, незважаючи на інформативність визначення рівнів специфічних IgE, показано в попередніх дослідженнях, встановлена невисока кореляція між титром IgE і результатами шкірних тестів та ризиком виникнення анафілаксії, тому на сьогодні немає переконливих доказів того, що визначення рівнів специфічних IgE і проведення шкірних тестів могли би достатньо точно та в усіх випадках передбачити тяжку алергічну реакцію у дітей або дорослих [25].

Визначення рівня специфічного IgE не завжди буває корисним для виявлення та моніторингу харчової, пилкової, побутової та інсектної алергії через велику кількість відповідних алергенів, помірну чутливість методу, особливо тоді, коли концентрація специфічних IgE в сироватці крові недостатня для отримання результату при наявному анамнезі анафілаксії, мають місце перехресний характер сенсибілізації, відсутність можливості оцінки ефективності терапії і різноманітність препаратів алергенів не лише між виробниками, але й між окремими партіями алергенів, тому найбільш ефективним методом виявлення сенсибілізації хворих на IgE-залежні алергічні захворювання є алергокомпонентна діагностика за допомогою мультиплексних чіпів [24, 26]. Крім того, особам з atopічними захворюваннями шкірні тести можуть бути не показані через дифузні ураження шкіри, неможливість відмови від протиалергійних препаратів, що заважають тестуванню, обмеження за віком, супутньою патологією тощо [24]. Таким хворим для встановлення причинного алергену значно більш специ-

фічною, чутливою і точною буде алергокомпонентна діагностика [24, 25, 26].

Пеніцилін-специфічні IgE мають низьку чутливість і в даний час зарезервовані для пацієнтів із тяжкою анафілаксією, у яких проведення шкірних тестів вважається небезпечним [30]. Вимірювання рівнів специфічних IgE до інших β -лактамів, таких як цефалоспорини, використовували для оцінки перехресної реактивності, однак його клінічне значення все ще не визначено [31]. Було показано, що специфічний IgE до препаратів платини має нижчу чутливість, ніж шкірні тести, але має вищу специфічність [32]. Основною перевагою визначення специфічних IgE до препаратів платини перед шкірними тестами є здатність швидко виявляти відповідні антитіла після перенесеної алергічної реакції без необхідності чекати кілька тижнів для відновлення реактивності шкіри на потенційний алерген, що зменшує необхідність відкладання лікування хіміопрепаратами [33]. Іншою перевагою лабораторного тесту на визначення специфічних IgE є те, що він може виявляти перехресну реактивність з іншими подібними препаратами, наприклад, пацієнтам, сенсибілізованим до оксаліплатину, що мають високий рівень специфічного IgE до інших платинів (карбоплатину та цисплатину), дані препарати не будуть призначені, що виключить ризик виникнення анафілаксії при їх застосуванні [34].

Алергокомпонентна діагностика. Досягнення точної медицини зробили можливим ідентифікувати та охарактеризувати деякі молекули (епітопи), присутні в алергенних екстрактах, що призвело до появи алергокомпонентної діагностики, тобто до діагностики сенсибілізації до компонентів алергенів, яка змінила розуміння профілів сенсибілізації та перехресної реактивності [35], а також покращила здатність ідентифікувати специфічні клінічні фенотипи захворювання. Крім того, це дозволило визначити відносний ризик тяжкості алергічної реакції у конкретних випадках, таких як алергія на сою, арахіс та фундук [36], а також передбачити тяжкість алергічної реакції [37] як у випадку сенсибілізації до Ara h 1, 2 і 3, асоційованої з анафілаксією, спричиненою арахісом, на відміну від пацієнтів із визначеними підвищеними рівнями специфічних IgE до Ara h 8, 9 і 10, у яких може бути синдром оральної алергії, спричинений перехресною реактивністю з алергенами пилку дерев, тому такі особи не схильні до ризику анафілаксії [38, 39]. Були встановлені географічні відмінності сенсибілізації до фундука. Так, наприклад, в районі Середземномор'я системні реакції на фундук, як правило, опосередковуються Cor a 8 — білком для перенесення ліпідів (nsLTP) [40, 41], а у США та Північній Європі тяжка алергія на фундук у дітей обумовлена сенсибілізацією до Cor a 9 (глобулін 11S) і Cor a 14 (альбумін 2S) [42, 43]. Однак необхідні додаткові дослідження для уточнення і підтвердження прогнозних значень для представників різних рас, статі та етнічного походження [2].

Результати досліджень показують, що діагностика з використанням багатокомпонентних методів пропонує більшу специфічність, але зменшує чутливість при визначенні сенсibiliзації до продуктів харчування, тому її використання з метою виключення харчової алергії повинно проводитися разом з клінічним обстеженням хворих і не повинно використовуватися окремо [44, 45, 46].

При алергії на пилок компонентна діагностика дозволяє вірно ідентифікувати видоспецифічні маркери, які привели до сенсibiliзації хворих і спричинили алергічне захворювання, наприклад, визначення високого рівня специфічних IgE до алергокомпоненту Bet v 1 може ідентифікувати людей з алергією на родину Betulaceae, до Ole e 1 — осіб з алергією на сімейство Oleaceae, до Cup a 1 — тих, хто страждає на алергію до сімейства Cupressaceae, а до Pla a 1 — тих, які мають алергію на сімейство Platanaceae. Компонентна діагностика з використанням багатокомпонентних чіпів особливо корисна для визначення пацієнтів із множинною сенсibiliзацією внаслідок перехресної реактивності через присутність паналергенів (полкальцини, профіліни або nsLTP) [45]. У випадках множинної сенсibiliзації до пику алергокомпонентна діагностика дозволяє визначити сенсibiliзацію до видоспецифічних молекулярних маркерів, що мають клінічне значення для пацієнта, а також значно підвищують ефективність алергенспецифічної імунотерапії, основаної на призначенні саме мажорних (видоспецифічних) алергокомпонентів, і відокремити мінорні перехресні алергокомпоненти, алергенспецифічна імунотерапія проти яких є малоефективною [47].

У разі алергії до перетинчастокрихих комах компонентна діагностика також стала дуже корисним інструментом для розрізнення справжньої сенсibiliзації та перехресної реактивності, оскільки джерела алергену містять як мінорні потенційно перехресно реактивні алергени між медоносними бджолами та осама, такі як Api m 2, Ves v 2 (гіалуронідази), Api m 5, Ves v 3 (дипетиділпептидази), Api m 12, Ves v 6 (вітелогеніни) і мажорні алергени, специфічні для отрути медоносних бджіл (Api m 1, Api m 3, Api m 4 і Api m 10) або отрути ос yellow jacket (жовтих жакетів) Ves v 1 і Ves v 5. Алергенспецифічна імунотерапія з використанням алергену з отрути перетинчастокрихих комах також ефективна лише при наявності сенсibiliзації пацієнта до мажорних алергокомпонентів отрути [26, 27].

Тест активації базофілів. Базофіли та тучні клітини походять із загальних клітин-попередників у кістковому мозку та мають схожі фенотипові/біохімічні характеристики. Вони експресують високоафінні рецептори IgE та містять спеціальні цитоплазматичні гранули з біологічно-активними сполуками. Базофіли можна легко виділити, оскільки вони є циркулюючими гранулоцитами, які реагують на алергічні подразники шляхом міграції та

накопичення в місцях алергічного запалення. Тучні клітини, на відміну від базофілів, залишають кістковий мозок незрілими і завершують своє дозрівання в периферичних тканинах, де вони в кінцевому підсумку і знаходяться. Саме тому оцінка стану тучних клітин людини обмежується зразками біопсії з конкретних тканин [2, 48, 49].

Тест активації базофілів (ТАБ) — це аналіз крові, який використовується для діагностики IgE-опосередкованих реакцій на алергени, такі як харчові продукти, алергени навколишнього середовища, отрута перетинчастокрихих комах або лікарські засоби. ТАБ — це функціональний аналіз на основі проточної цитометрії, який виявляє підвищення регуляції поверхневих маркерів активації базофілів CD63 і CD203c після впливу антигенного стимулу. Оскільки і тучні клітини, і базофіли чутливі до одного і того ж репертуару IgE, ТАБ вважається справжнім відображенням наявності сенсibiliзованих тучних клітин [1, 2] та на сьогодні є комерційно доступним.

ТАБ довів свою високу ефективність, чутливість та специфічність в оцінці негайних реакцій на β -лактами, міорелаксанти, інші медикаментозні препарати, а також у діагностиці та моніторингу алергії на отруту перетинчастокрихих [19, 50, 51]. ТАБ не рекомендується пацієнтам з множинною алергією в анамнезі, гіперчутливістю до НПЗП або при харчовій алергії через підвищене вивільнення гістаміну на початковому етапі тесту [49]. Так, у 15 пацієнтів з алергією на платиновмісні сполуки, які проходили десенсibiliзацію до цих препаратів, ТАБ надав достовірну інформацію щодо сенсibiliзації та підвищення експресії CD203c. Крім того, тяжкість реакції корелювала з більш високою експресією CD63, що демонструє, що цю методику можна використовувати як біомаркер для десенсibiliзації до препаратів платини [52].

Визначення рівня триптази. Триптаза є сериною протеазою і найбільш поширеним секреторним медіатором, який утворюється і зберігається в тучних клітинах і базофілах людини. Біологічна активність зрілої триптази *in vivo* залишається невизначеною, але *in vitro* її дія викликає утворення анафілатоксинів комплементу, інактивацію фібриногену та стимуляцію різноманітних типів клітин. Триптаза вивільняється з тучних клітин на початку IgE-залежної алергічної реакції у патохімічну фазу, є раннім маркером алергічного запалення та посилює алергічну реакцію [2].

Підвищення рівня триптази можна виявити в сироватці крові через 30 хвилин після початкових симптомів анафілаксії і досягає піку через 1–2 години після початку реакції. Підвищення рівня триптази є тимчасовим і зазвичай проходить протягом 24–48 годин. Комерційні імунаналізи дозволяють виявити загальну (базальний рівень вивільнення, що відображає алергічне навантаження специфічними IgE тучних клітин та базофілів в період сенсibiliзації) і зрілу триптазу (вивільняється лише під час активації тучних клітин при утворенні імунних комплек-

сів специфічний IgE-алерген на поверхні цих клітин і знаменує початок їх дегрануляції). Підвищення рівня триптази вище норми у 11,4 нг/мл вказує або на гостру активацію тучних клітин/базофілів, або на збільшення загальної кількості тучних клітин [53]. Отже, свого базального рівня триптаза досягає через 2 тижні після розвитку анафілаксії. У пацієнтів із низьким вихідним рівнем триптази під час анафілаксії може спостерігатися підвищення її рівня, яке не досягає верхньої межі нормального діапазону, але підвищення рівня триптази більше, ніж на 2 нг/мл у порівнянні з базальним, що у 1,2 рази вище вихідного її рівня, вважаються значно підвищеними для конкретного пацієнта із низьким базальним рівнем триптази [54, 55].

Загальний рівень триптази підвищений (> 20 нг/мл) у більшості пацієнтів із системним мастоцитозом — клональним порушенням, пов'язаним з мутацією рецептора мембранної тирозинкінази, що приводить до активації його трансмембранної трансдукції. Однак його активність також підвищується при гематологічних розладах (гострий мієлоцитарний лейкоз, мієлодиспластичний синдром), певних імунологічних порушеннях (гіперезинофільний синдром), тяжкій нирковій недостатності або спадковій сімейній триптаземії — мультисистемному захворюванні, яке проявляється почервонінням шкіри, свербіжем, функціональними шлунково-кишковими порушеннями, хронічним болем та аномалією сполучної тканини, гіпермобільністю суглобів через експресію більш ніж двох генів α -триптази [56]. Нещодавно був описаний синдром сімейної триптаземії, при якому у кількох членів однієї родини спостерігається підвищений рівень триптази через підвищену експресію генів α -триптази за відсутності мастоцитозу [57].

Специфічність визначення триптази висока, тоді як чутливість низька через вивільнення з різних підгруп тучних клітин і базофілів залежно від того чи іншого тригерного фактору. Рівні триптази нижчі в тучних клітинах слизової оболонки, ніж у шкірних і периваскулярних тучних клітинах, і анафілактичні реакції на внутрішньовенні препарати можуть викликати більші та більш стійкі підвищення рівня цього ферменту, ніж внаслідок дії пероральних тригерів, таких як продукти харчування [2].

Якщо є підозра на анафілаксію, забір крові для вимірювання рівня триптази слід робити між першими 30 хвилинами та 3 годинами від початку алергічної реакції, щоб отримати максимальне значення триптази [58]. Підвищення її рівня корелює з гіпотензією та підтверджує діагноз анафілаксії, хоча нормальні рівні триптази не виключають її [59].

Гістамін. Під час анафілаксії з тучних клітин/базофілів вивільняється гістамін, який є єдиним попередньо сформованим медіатором у цих клітинах з вазоактивним та прямим спазмогенним ефектом на гладку мускулатуру [59]. Як гістамін, так і його метаболіт метилгістамін

можна виміряти в 24-годинному аналізі сечі; однак чутливість методу низька через труднощі з визначенням часу початку збору сечі для 24-годинного аналізу до появи симптомів анафілаксії.

Фактор активації тромбоцитів (ФАТ). Внесок ФАТ в патогенез анафілаксії, який вивчався на мишах, припускає синергічні ефекти між ним та гістаміном [60]. Результати нещодавнього дослідження показали зворотну кореляцію між концентрацією ФАТ та рівнями ацетилгідролази (ферменту, який метаболізує та інактивує ФАТ) в сироватці із тяжкістю анафілаксії: низькі рівні ацетилгідролази були пов'язані з високими рівнями ФАТ, тяжкою гіпотензією та тяжкою і потенційно смертельною анафілаксією [61].

Рівні інших медіаторів запалення в сироватці, таких як ФНП- α , IL-6 та IL-1 β , можуть бути підвищені у пацієнтів із РВЦ та анафілаксією, але їх чутливість або специфічність ще не підтверджені [62]. Ці медіатори запалення дають змогу зрозуміти феноендотип реакцій і можуть допомогти краще використовувати протоколи десенсибілізації та премедикації лікарськими засобами [63].

Простагландин D2 і лейкотрієни E4 і C4 можна визначити у 24-годинному аналізі сечі. Незважаючи на високу специфічність, їх чутливість може бути низькою через труднощі з визначенням часу початку 24-годинного збору сечі до появи симптомів анафілаксії. Однак визначення та орієнтування на рівень простагландину D2 в сироватці крові не може бути інформативним у пацієнтів з анафілаксією, які отримують інгібітори циклооксигенази [1, 2].

Підвищення рівнів інших протеаз тучних клітин, такі як хімаза і карбоксипептидаза, були виявлені під час анафілаксії [2].

Пацієнти групи ризику

В клінічній практиці частіше за все зустрічаються анафілаксія, спричинена їжею, а також анафілаксія, викликана їжею та індукована фізичним навантаженням. Провісники ризику анафілаксії не з'ясовані, але одним з найважливіших відомих факторів ризику, пов'язаних із фатальною анафілаксією, є бронхіальна астма [64]. Анафілактичний шок, викликаний їжею, однаково часто зустрічається серед чоловіків та жінок, а смертельна анафілаксія, спричинена їжею, найчастіше виникає у підлітків та молодих людей. Найчастішою причиною анафілактичного шоку, викликаного їжею, є горіхи [65]. Хоча анафілаксію можуть спричинити багато продуктів, найпоширенішими з них є коров'яче молоко, курячі яйця, арахіс, горіхи, риба, молюски, соя та пшениця, що можливо з варіаціями в залежності від географічного розташування регіону та місцевих моделей харчової поведінки. Анафілаксія, спричинена їжею, найчастіше зустрічається у дітей, але може виникнути й у людей будь-якого віку [66].

У мета-аналізі, який включав дані з Північної Америки, Європи та Австралії, частота летальних випадків внаслідок анафілаксії у людей з харчовою алергією становила 1,81 (95% ДІ 0,94-3,45) на мільйон людино-років, що підтверджує той факт, що частота смертельної анафілаксії, пов'язаної з їжею, мало впливала на загальний ризик смерті в цій групі [67]. В дослідженні, що включало 122 пацієнтів з анафілаксією, вимірювали рівні АПФ та амінопептидази. Особи з низьким рівнем мали більш серйозні реакції, що підкреслює роль брадікініну при анафілаксії, спричиненою їжею, і необхідність припинення прийому інгібіторів АПФ у пацієнтів із харчовою алергією [68].

Анафілаксія, викликана їжею та спричинена фізичним навантаженням (англ.: food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) — це захворювання, при якому симптоми розвиваються лише в тому випадку, якщо фізичне навантаження відбувається протягом кількох годин після вживання певної їжі, до якої пацієнт має гіперчутливість [69]. Захворювання зустрічається у різному віці, хоча більшість випадків описані у підлітків та молодих людей. При цьому пшениця та омега-5 гліадин визначені як домінуючі тригери, а усунення їжі, що містить пшеницю перед спортивним тренуванням, зменшує ризик розвитку реакції та викликає ремісію симптомів. На відміну від звичайних випадків харчової алергії, пацієнти з FDEIA, у яких пшениця є тригером анафілаксії, можуть споживати її в стані спокою і не потребують

виключення цього продукту зі свого раціону. Виключити вживання пшениці для усунення розвитку анафілаксії рекомендується за 4-6 годин до тренування. Вважається, що пшениця та інші харчові алергени метаболізуються під час фізичних навантажень, утворюючи алергенні епітопи. У випадку з пшеницею омега-5 гліадин був ідентифікований як епітоп, відповідальний за FDEIA [70].

В останні роки було виявлено, що ризик анафілаксії при харчовій алергії збільшується при впливі на організм кофакторів, таких як вживання алкоголю, період місячних, гострі інфекції, прийом НПЗП, наявність супутньої бронхіальної астми, серцево-судинних захворювань, емоційний стрес [71].

Висновки

1. Нова класифікація, заснована на точній медицині з використанням фенотипів, ендотипів і біомаркерів, розширила класифікацію Гелла і Кумбса, що дозволило краще ідентифікувати та лікувати анафілаксію.

2. Шкірні тести, визначення специфічних IgE, алергокомпонентна діагностика є безпечними інструментами для виявлення сенсibilізації до різноманітних алергенів, особливо у пацієнтів з високим ризиком анафілаксії.

3. Інші методи алергодіагностики, такі як тест активації базофілів, визначення рівня триптази також є корисними діагностичними інструментами, які увійдуть у повсякденну алергологічну практику у недалекому майбутньому.

MODERN ASPECTS OF ANAPHYLAXIS DIAGNOSTIC AND TREATMENT. PART 2

V. D. Babadzhani¹, S.V. Zaikov², M. A. Lykova²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of this review is to systematize and consider the biomarkers of anaphylaxis for their widespread clinical use, which will make the diagnosis of this disease early and accurate, and the treatment more effective.

A new classification of anaphylaxis based on precision medicine using phenotypes, endotypes and biomarkers has expanded the classification of Ph. Gell and R. Coomb's to better identify and treat anaphylaxis.

Skin tests, determination of specific IgE, allergen component diagnostics are safe tools for detection of sensitization to numerous allergens, especially in high-risk patients, for example, in patients with cancer, cystic fibrosis, and mastocytosis. Other biomarkers, such as basophil activation test, determination of tryptase level are useful diagnostic tools that will be included in daily allergological practice in the near future. The level of tryptase is preferably determined from 30 minutes to 3 hours after the onset of the reaction, tryptase is currently the best biomarker that confirms the diagnosis of anaphylaxis. More than 30 % of patients with idiopathic or unprovoked anaphylaxis may have an underlying pathology — clonal mast cell disease. Determination of the level of tryptase in such patients can help identify patients with clonal mast cell diseases.

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

ЛІТЕРАТУРА/ REFERENCES

- 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.
- Wilfox TJ-R, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J of Asthma and Allergy.* 2018;11:121-142. doi: 10.2147/JAA.S159411.
- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012;18(5):693-704. doi: 10.1038/nm.2755.
- Altman AM, Camargo CA Jr, Simons FE, et al. Anaphylaxis in America: a national physician survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):830-833. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.049.
- Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2892-2901. doi: 10.2174/138161208786369803.
- Kohler J, Blank S, Muller S, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1383-1389. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.060.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45-51.
- Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(2):182-184.
- Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(4):313-318. doi: 10.1159/000288284.
- Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):294-300. doi: 10.1016/j.ana.2015.05.011.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(4):420-437. doi: 10.1111/all.12350.
- Macy E, Romano A, Khan D. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):577-586. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.014.
- Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):404-410. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.032.
- Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):262-271. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.027.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1259-1266. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.009.
- 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.
- Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-S383. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.042.
- Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1583-1590. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.030.
- Kuruwilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):303-319. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.008.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP (TM), in six European allergy clinics. *Allergy.* 1998;53(8):763-768.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):891-896.
- Johnson TL, McCleskey PE, Rathkopf M, Meffert JJ, Hagan LL. Pathergy response to skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1270-1272. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.033.
- Krzysztof K, Lawrence D. Overview of in vitro allergy tests. *UpToDate Online.* 2016. Available form: <https://medlib.ir/upToDate/show/5540> (last accessed 16.03.2024).
- Harleman L, Sie A. History, blood tests or skin prick testing? Is it possible to predict the severity of allergic reactions in children with IgE-mediated food allergy? *Arch Dis Child.* 2015;100(6):594-598. doi: 10.1136/archdischild-2014-308046.
- Kohler J, Blank S, Muller S, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1383-1389. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.060.
- Cifuentes L, Vosseler S, Blank S, et al. Identification of hymenoptera venom-allergic patients with negative specific IgE to venom extract by using recombinant allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):909-910. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.047.
- Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):1027-1032.
- Alfaya Arias T, Soriano Gomis V, Soto Mera T, et al. Hymenoptera Allergy Committee of the SEAIC. Key issues in hymenoptera venom allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):19-31. doi: 10.18176/jiaci.0123.
- Zhao Y, Qiao H. Detection of specific IgE antibodies to major and minor antigenic determinants in sera of penicillin allergic patients. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(12):1904-1910.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy.* 2014;69(6):806-809. doi: 10.1111/all.12390.
- Tham EH, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Postgrad Med J.* 2015;91(1073):145-150. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132686.
- Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1262-1267. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.042.
- Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(4):15. doi: 10.1007/s11882-015-0515-3.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
- Sicherer SH, Dhillion G, Laughery KA, Hamilton RG, Wood RA. Caution: the Phadia hazelnut ImmunoCAP (f17) has been supplemented with recombinant Cor a 1 and now detects Bet v 1-specific IgE, which leads to elevated values for persons with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):413-414. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.012.
- Tuano KS, Davis CM. Utility of component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):32. doi: 10.1007/s11882-015-0534-0.
- Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):191-197.
- Eigenmann PA, Lack G, Mazon A, et al. Managing nut allergy: a remaining clinical challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):296-300. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.014.
- Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):577-581.
- Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):61-76. doi: 10.1016/j.jiac.2014.09.009.
- De Knop KJ, Verweij MM, Grimelikhuijsen M, et al. Age-related sensitization profiles for hazelnut (Corylus avellana) in a birch-endemic region. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(1 Pt 2):e139-e149. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01112.x.
- Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):517-523.
- D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(10):1561-1570. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03568.x.
- Gamez C, Sanchez-Garda S, Ibanez MD, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy.* 2011;66(10):1375-1383. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02663.x.
- Alessandri C, Zennaro D, Scala E, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(3):441-450. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03915.x.
- Douladiris N, Savvatiianos S, Roumpedaki I, Skevaki C, Mitsias D, Papadopoulos NG. A molecular diagnostic algorithm to guide pollen immunotherapy in southern Europe: towards component-resolved management of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(2):163-172. doi: 10.1159/000353113.
- Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(8):1234-1245. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03292.x.
- McGowan EC, Saini S. Update on the performance and application of basophil activation tests. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):101-109. doi: 10.1007/s11882-012-0324-x.
- Sanz ML, Gamboa PM, Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(4):298-304. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832d5311.
- Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):555-566. doi: 10.1016/j.jiac.2009.04.011.
- Giavina-Bianchi P, Galvao VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil activation test is a relevant biomarker of the outcome of rapid desensitization in platinum compounds-allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):728-736. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.006.
- Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1622-1626.
- Akin C, Soto D, Brittain E, et al. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels. *Clin Immunol.* 2007;123(3):268-271. doi: 10.1016/j.clim.2007.02.007.
- Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):215-225. doi: 10.1159/000328760.
- Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* 2016;48(12):1564-1569. doi: 10.1038/ng.3696.
- Cardona V, Ansotegui 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.

58. Schwartz LB. Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis. UpToDate Online. 2016. Available from: <https://medlib.ir/uptodate/show/389> (last accessed 16.03.2024).
59. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327(6):380-384.
60. 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.
61. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358(1):28-35. doi: 10.1056/NEJMoa070030.
62. Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1583-1590. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.030.
63. 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.
64. Foong RX, du Toit G, Fox AT. Asthma, food allergy, and how they relate to each other. *Front Pediatr.* 2017;5:89. doi: 10.3389/fped.2017.00089.
65. Bock SA, Muoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1): 191-193. doi: 10.1067/mai.2001.112031.
66. Dhami S, Sheikh A. Anaphylaxis: epidemiology, aetiology and relevance for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(9):889-895. doi: 10.1080/1744666X.2017.1334552.
67. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(11):1621-1636. doi: 10.1111/cea.12477.
68. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:632-8. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.003.
69. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):261-275. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.005.
70. Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J.* 2005;272(17):4431-4438. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04858.x.
71. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):283-288. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.022.

Цитування: Бабаджан ВД, Зайков СВ, Ликова МА. Сучасні аспекти діагностики та лікування анафілаксії. Частина 2. Астма та алергія. 2024;2:17–24. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-2-17-24.

Cited: Babadzhan VD, Zaikov SV, Lykova MA. Modern aspects of anaphylaxis diagnostic and treatment. Part 2. Asthma and allergy (Ukraine). 2024;2:17–24. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-2-17-24. 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 Л. Т. Малої, м. Харків, Україна
Адреса: просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022.
Тел.: +380 67 573 23 38
E-mail: vd.babadzhan@knu.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: 21.02.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2024 р.