

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНАФІЛАКСІЇ. Частина 3

В. Д. Бабаджан*^{1,А,В,С,D}, С. В. Зайков*^{2,А,В,Е,F}, М. А. Ликова^{2,В,D,Е}, Е. М. Дмитрієва^{3,В}

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

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

³Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Мета огляду полягає у деталізації тригерів анафілаксії, зокрема лікарських засобів, таких як антибіотики, хіміопрепарати, моноклональні антитіла, анестетики та нейром'язові блокатори, β-блокатори та інгібітори АПФ, впливі кофакторів, мастоцитозу і клональних порушень тучних клітин на частоту розвитку анафілаксії. Важливе значення має надання алергологам та медичним працівникам знань про нові підходи щодо ведення пацієнтів з анафілаксією, що дозволить покращити її діагностику, лікування та профілактику.

Встановлена наявність кофакторів анафілаксії, які не є частиною імунологічного механізму, але модулюють початок анафілаксії, оскільки в їх присутності анафілактичні реакції стають більш серйозними та/або виникають при нижчій концентрації алергену.

Діагностика анафілаксії ґрунтується на проведенні шкірних тестів, вимірюванні специфічних IgE до харчових продуктів, ліків та отрути комах. Ефективність невідкладної допомоги при виникненні анафілаксії залежить від раннього її розпізнавання та швидкого застосування епінефрину (адреналіну).

Ключові слова: анафілаксія, фенотипи та ендотипи, реакції гіперчутливості негайного типу, IgE, невідкладна допомога, епінефрин, профілактика.

Вплив патологічних станів, кофакторів та підсилюючих факторів на клінічні прояви анафілаксії

Вивчення кофакторів дозволяє пояснити, чому організм може бути толерантним до алергену, чому він може викликати легку алергічну реакцію, або чому у тих же самих пацієнтів той же самий алерген може викликати тяжку анафілаксію. Кофактори не є частиною імунологічного механізму, але вони модулюють початок анафілаксії, тому в їх присутності анафілактичні реакції стають більш серйозними та/або виникають при нижчій кількості алергену, при контакті з алергеном в дозі нижче попередньої порогової дози, коли анафілаксія розвинулась при відсутності кофакторів [1–3]. Згідно з опублікованими даними, наявність цих кофакторів спостерігається приблизно у 30 % епізодах анафілаксії [4]. Niggemann і Beyer [5] постулювали три категорії факторів ризику анафілактичних реакцій:

- 1) фактори посилення, які впливають на імунологічний механізм, такі як фізичні вправи, гострі інфекції, деякі препарати (нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), блокатори протонної помпи), алкоголь і менструації;
- 2) супутні захворювання (астма, мастоцитоз і серцево-судинні захворювання), які пов'язані з більш тяжкими реакціями та/або підвищеною смертністю від анафілаксії;
- 3) кофактори, які не мають впливу на імунологічний механізм, до яких відносяться психологічні фактори (наприклад, емоційний стрес). На жаль, в теперішній час ще недостатньо знань про механізми, що лежать в основі впливу цих факторів ризику на вірогідність розвитку анафілаксії.

Клональні порушення тучних клітин та анафілаксія. Розлади функціонування тучних клітин — це стани, при яких збільшується їх число (клональні розлади тучних клітин), підвищується активність (неклональні розлади тучних клітин), або комбінація цих станів [6]. Тучні клітини активуються та накопчуються в тканинах внаслідок мутації в гені D816V

рецептора мембранної тирозинкінази, що приводить до підвищення активності внутрішньоклітинної трансдукції, через яку здійснюється функціонування трансмембранного рецептора тирозинкінази, що бере участь у регуляції важливих функцій тучних клітин (диференціація, активація та виживання). Отримавши тригер, вони вивільняють підвищену кількість медіаторів, викликаючи різноманітні місцеві та системні симптоми [6, 7].

Синдром активації тучних клітин (САТК) відноситься до всіх видів їх розладів (включаючи анафілаксію), які з'являються як наслідок вивільнення вазоактивних медіаторів активованими тучними клітинами. На основі попереднього консенсусу САТК можна розділити на три категорії [8]:

- 1) первинний САТК, включаючи системний мастоцитоз та моноклональний САТК;
- 2) вторинний САТК;
- 3) ідіопатичний САТК.

Для постановки діагнозу САТК повинні бути присутніми всі 3 запропонованих критерії САТК:

- 1) епізодичні мультисистемні симптоми, що відповідають активації тучних клітин;
- 2) наявність відповіді на препарати, спрямовані на активацію тучних клітин;
- 3) задокументоване системне збільшення маркерів активації тучних клітин в сироватці або сечі протягом симптоматичного періоду порівняно з вихідними їх значеннями у пацієнта. Рекомендується задокументувати одне значуще підвищення рівня триптази і два вимірювання підвищення рівня інших маркерів [6].

При первинному САТК (збільшення кількості тучних клітин) необхідно визначити наявність їх клонів у кістковому мозку ураженої особи. У більшості пацієнтів (>95 %) із системним мастоцитозом та моноклональним САТК клональність тучних клітин можна встановити шляхом виявлення мутацій D816V, що активують протоонкоген рецептора мембранної тирозинкінази. З іншого боку, тучні клітини при вторинному та ідіопатичному САТК, для якого характерна підвищена активація, відсутність клональних розладів, є нормальними, а симптоми активації тучних клітин пов'язані з іншими, вторинними станами, які активують ці клітини (алергія, новоутворення, запальні або автоімунні захворювання або невідомі фактори) [9].

Мастоцитоз — це клональне захворювання, пов'язане з мутацією мембранного протоонкогенного рецептора тирозинкінази (англ. proto-oncogene

receptor tyrosine kinase — kit), і приблизно у 30 % пацієнтів з мастоцитозом може виникнути анафілаксія з відомими (включаючи анафілаксію, спричинену отрутою перетинчастокрих) або невідомими тригерами [10]. Через відсутність шкірного мастоцитозу (почервоніння, плямисто-папульозний висип у вигляді пігментної кропив'янки) діагноз часто пропускають [11]. У пацієнтів з непритомністю, гіпотензією або серцево-судинним колапсом при тяжкій анафілаксії після укусу перетинчастокрих навіть із нормальними вихідними рівнями триптази слід провести дослідження мутації рецептора мембранної тирозинкінази D816V, яка присутня у >95 % пацієнтів з системним мастоцитозом. Пацієнтам з визначеною мутацією рецептора мембранної тирозинкінази D816V рекомендується біопсія кісткового мозку [12]. Початковий рівень триптази >20 нг/мл протягом 4–6 тижнів після анафілаксії є мінорним критерієм системного мастоцитозу і показанням до біопсії кісткового мозку [7]. Пацієнти з ідіопатичною анафілаксією та анафілактичним шоком, спричиненим отрутою перетинчастокрих, із нормальними рівнями триптази через 4–6 тижнів після анафілактичної події також потребують оцінки мутації рецептора мембранної тирозинкінази D816V в периферичній крові, і якщо результати цього дослідження позитивні, то рекомендується біопсія кісткового мозку.

Критерії системного мастоцитозу були визначені ВООЗ у 2001 році та були підтверджені в оновлених рекомендаціях ВООЗ в 2008 та в 2016 рр. [7, 10]. Системні симптоми вивільнення медіаторів тучних клітин, такі як остеопороз, переломи кісток і шлунково-кишкові симптоми, включаючи здуття живота та діарею, можуть бути присутніми протягом багатьох років і, як правило, не розпізнаються [7]. Мастоцитоз і САТК можна ідентифікувати як причину ідіопатичної анафілаксії завдяки тому, що їх можна контролювати за допомогою інгібіторів тирозинкінази [13]. Діагностичні критерії системного мастоцитозу (ВООЗ, 2016) представлені у таблиці 1.

Таким чином, мастоцитоз підтверджується при наявності атипової морфології або веретенноподібної форми у >25 % тучних клітин у біоптатах кісткового мозку або аспірату, виявленні мутації рецептора мембранної тирозинкінази у кодоні D816V (зазвичай Asp816Val) у кістковому мозку, периферичній крові або інших тканинах та рівні триптази у сироватці > 20 нг/мл (> 20 мкг/л) (значення триптази > 11,4 нг/мл (11,4 мкг/л) вважаються підвищени-

Таблиця 1. Діагностичні критерії системного мастоцитозу (ВООЗ, 2016)

Мажорні критерії системного мастоцитозу:
Мультифокальні щільні інфільтрати, утворені мастоцитами (>15 мастоцитів в сукупності) в біоптатах кісткового мозку та/або в зрізах інших внутрішніх органів, включаючи тканини шлунково-кишкового тракту.
Міnorні критерії системного мастоцитозу:
1) 25 % мастоцитів є атиповими клітинами (тип I або II) у мазках кісткового мозку або мають веретеноподібну форму в інфільтратах мастоцитів, виявлених на зрізах вісцеральних органів.
2) Точкові мутації рецептора мембранної тирозинкінази у кодоні D816V у клітинах кісткового мозку або іншому позашкірному органі.
3) Мастоцити в кістковому мозку або іншому позашкірному органі експресують CD25 та/або CD2.
4) Вихідний рівень триптази сироватки >20 нг/мл (у разі непов'язаного з мастоцитозом мієлоїдного новоутворення, але пункт 4 не є дійсним в якості критерію системного мастоцитоза).

Примітка: Якщо задовольняються принаймні один мажорний і один міnorний або три міnorні критерії системного мастоцитозу, тоді можна встановлювати діагноз: системний мастоцитоз.

ми). Рівень триптази зазвичай підвищений при системному мастоцитозі, але частіше буває у межах норми при шкірному мастоцитозі та САТК. Крім того, необхідно провести діагностику можливої та попередньо не встановленої сенсibilізації до таких алергокомпонентів, як альфа-gal, омега-5-гліадин та олеозин [14, 15].

Мастоцитоз і клональні порушення тучних клітин можуть проявлятися як анафілаксія з відомими тригерами або без них, а частота анафілаксії збільшується у пацієнтів чоловічої статі із системним мастоцитозом і підвищеним рівнем IgE [1]. Пацієнти з періодичною гіпотензією з серцево-судинним колапсом за відсутності кропив'янки та наявністю ангіоневротичного набряку мають високий ризик клональних захворювань тучних клітин, тому разом із визначенням рівня триптази таким особам рекомендується проводити дослідження наявності мутації рецептора мембранної тирозинкінази D816V. Необхідно пам'ятати, що пацієнти з синдромом моноклональної активації тучних клітин і ранніми стадіями системного мастоцитозу можуть мати нормальний рівень триптази.

Нещодавно було описано нове дослідження системного мастоцитозу у дорослих пацієнтів чоловічої статі без шкірних проявів та при відсутності пігментної кропив'янки. Ці пацієнти мають гострий розвиток гіпотензії та серцево-судинного колапсу внаслідок укусів перетинчастокрилих і зазвичай потребують інтенсивної терапії з декількома ін'єкціями адреналіну [16].

Алергія на лікарські засоби та анафілаксія

Зростання частоти анафілаксії до лікарських препаратів протягом останніх 20 років пов'язане зі

збільшенням різноманітності та кількості препаратів, що пацієнти приймають одночасно. Реакції гіперчутливості найбільш часто зустрічаються при застосуванні антибіотиків, хіміотерапевтичних засобів, моноклональних антитіл (МкАт), замісних факторів та біологічних агентів [1, 17, 18].

Лікарські засоби, як правило, є одними з найпоширеніших тригерів летальних реакцій гіперчутливості, а їх виникнення не обмежене за віком і вони часто фіксуються як у дітей, так і у осіб літнього віку [19]. Згідно з Європейським реєстром анафілаксії, лікарські засоби були третьою за частотою причиною анафілаксії після харчових продуктів та отрути комах у дітей [20]. Нещодавно проведене в Туреччині дослідження показало, що у 84 (15 %) з 561 дитини була діагностована медикаментозна алергія, а найпоширенішими її причинами були β-лактамі антибіотики (у 33 % осіб, зокрема пеніцилін, амоксицилін-клавуланат, цефтріаксон, цефіксим, цефаклор і піперацилін-тазобактам), НПЗП (у 25 % обстежених), хіміопрепарати (у 19 % спостережень, зокрема аспарагіназа, оксалиплатин, доцетаксел), біологічні агенти та ферменти (у 12 % випадків, зокрема ритуксимаб, екулізумаб та ферменти, такі як галсульфаза та ідурсульфаза), анестетики та нейром'язові блокатори (у 5 % осіб, зокрема пропофол, мідазолам і рокуроній) та інші (у 6 % випадків) препарати [21]. В інших дослідженнях повідомлялося, що літні пацієнти мають вищі показники медикаментозної анафілаксії та підвищений ризик тяжких алергічних реакцій [22–24].

Антибіотики й досі є найпоширенішими препаратами, що викликають анафілаксію. IgE-опосередковані механізми найчастіше причетні до алергії на β-лактами [25], а певні групи населення (особи з

муковісцидозом, пацієнти, які лікуються багаторазовими курсами антибіотиків, піддаються високому ризику анафілаксії [26].

В останні роки було відкрито новий рецептор, MRGPRX2, для якого ліки з мотивами TНIQ (загальні анестетики атракуроній і рокуроній, хінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) і ікатибант), можуть зв'язувати та активувати тучні клітини без IgE, але його участь у людей ще має бути підтвердженою [27]. Пацієнти, у яких спостерігається анафілаксія під час анестезії або після застосування хінолонів, у яких IgE-залежний механізм не може бути продемонстрований проведенням шкірних тестів, можуть мати підвищену кількість рецепторів MRGPRX2 або підвищення їх функціональної активності [27].

Хіміотерапія. У зв'язку зі збільшенням використання хіміотерапії та цільової терапії, у тому числі МкАт, різко зросла частота реакцій гіперчутливості на ліки та частота виникнення анафілактичного шоку, що перешкоджає застосуванню препаратів вибору та впливає на виживання та якість життя пацієнтів [28, 29]. Одними з найбільш імуногенних хіміопрепаратів є карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин і таксани для лікування раку яєчників, легень, молочної залози, товстої кишки та передміхурової залози [30]. Платини можуть викликати алергічні реакції I типу і зазвичай виникають при повторному вживанні препарату [2, 31]. Оксалиплатин є винятком з цього правила, оскільки були задокументовані алергічні реакції на перше вживання цього препарату, а також реакції вивільнення цитокінів та змішані реакції [32]. Таксани можуть викликати подібні реакції з нетиповими симптомами, такими як біль у спині через IgE- та не IgE-опосередковані механізми. Вважається, що кремофор і полісорбат 80, які використовуються як розчинники, причетні до IgE-неопосередкованих реакцій, які можуть виникати під час першого або другого вживання препарату [28, 33, 34]. Проведення шкірних тестів може допомогти визначити наявність сенсibilізації до цих препаратів.

Моноклональні антитіла (МкАт) все ширше використовуються для лікування неопластичних, автоімунних та запальних захворювань. Мішенями для цих препаратів виступають CD20, HER-2 (рецептор епідермального фактора росту), рецептор ІІ-6, TNF- α , CD30, фактор росту ендотелію судин А, FAS/FASL (білок запрограмованої клітинної смерті/ліганд білка запрограмованої клітинної смерті),

ІІ-4, ІІ-5, ІІ-13, IgE та інші [35]. Хоча використання химерних МкАт, таких як ритуксимаб та інфліксимаб, супроводжується найбільшою частотою виникнення алергічних реакцій, вироблення гуманізованих та людських МкАт, що значно менш імуногенні, теж іноді може призвести до утворення алергенних детермінант. Навіть при призначенні повністю людських МкАт, таких як адалімумаб і офатумумаб, повідомлялося про виникнення анафілаксії [36]. Клінічна картина включала спектр атипичних симптомів, таких як при реакції виділення цитокінів та при змішаних реакціях, що супроводжуються ознобом, лихоманкою та загальним нездужанням з наступною гіпотензією, десатурацією та серцево-судинним колапсом. Ці реакції можуть виникати як при першому введенні препарату, так і після декількох його введень [37]. Анафілаксія при першому введенні цетуксимабу спостерігалася у пацієнтів із попередньо сформованими антитілами IgE до галактози- α -1,3-галактози (α -gal) внаслідок сенсibilізації до кліщів *Amblyomma americanum* [38]. Галактоза- α -1,3-галактоза експресується на білках ссавців (неприматів) і також присутня у важкому ланцюгу цетуксимабу [39]. Клінічна картина реакцій гіперчутливості на хіміотерапію і мкАт варіюється від легких шкірних реакцій до анафілаксії та має різні фенотипи.

β -блокатори та інгібітори АПФ. Свідчення щодо виникнення анафілаксії при лікуванні β -блокаторами та інгібіторами АПФ є спорадичними та обмежені ретроспективними даними. Немає проспективних досліджень, які б пояснювали зв'язок між цими препаратами та анафілаксією [40]. Теоретично, як β -блокатори, так і інгібітори АПФ можуть підвищувати ймовірність розвитку анафілаксії та здатність пацієнта реагувати на лікування [41]. Застосування комбінації антигіпертензивних препаратів (β -блокаторів, інгібіторів АПФ та діуретиків) може підсилити тяжкість анафілаксії [42].

Опитування, проведене серед німецьких пацієнтів із тяжкою анафілаксією в анамнезі, визначило монотерапію β -блокаторами або інгібіторами АПФ як фактор ризику анафілактичної реакції, яка була більш вираженою при комбінованій терапії. На мишиних моделях було доведено, що β -блокатори та інгібітори АПФ, як окремі речовини, мають помірну кофакторну активність у потенціюванні анафілактичних реакцій і достовірно демонструють потенціюючі анафілаксію ефекти при комбінованому введенні [42]. Поточна рекомендація полягає в униканні призначення β -блокаторів та інгібіторів АПФ у

пацієнтів без серцево-судинних захворювань, що мають підвищений ризик анафілаксії. Пацієнтам із наявністю серцево-судинних захворювань слід продовжувати прийом β -блокаторів та інгібіторів АПФ через доведене зниження смертності та збільшення тривалості життя при дотриманні терапії препаратами даних груп [40].

Алергія на латекс

Було показано, що латекс в рукавичках, презервативах та хірургічних матеріалах викликає анафілаксію [43], а перехресна реактивність латексу була продемонстрована з алергенами фруктів [44]. При дослідженні анафілаксії серед пацієнтів, які перенесли хірургічні процедури, латекс виявився другою за поширеністю причиною анафілаксії (20 % випадків) після нейром'язових релаксантів (47 % спостережень) [45], а також було встановлено, що ризик анафілаксії збільшувався при повторному їх використанні [46].

Хоча шкірні тести з латексом мають більш високу специфічність (96–100 %) і чутливість (95–99 %), ніж тести *in vitro*, вони були пов'язані з виникненням проявів анафілаксії при проведенні тестування з ними, тому їх застосування припинено в США [47]. Діагностика анафілаксії на латекс зараз ґрунтується на визначенні високих рівнів специфічних сироваткових IgE. З появою засобів, що не містять латексу, і використанням рукавичок без латексу частота анафілаксії, спричиненої латексом, значно зменшилась [48].

Отрута перетинчастокрилих

Епідеміологічні дослідження оцінили поширеність системної реакції на укуси комах в межах 1,5–34,1 %, з них на укуси перетинчастокрилих — від 0,3 до 8,9 % випадків від анафілаксії, пов'язаної з усіма можливими причинами. Випадки фатальної анафілаксії від укусів комах становлять приблизно 20 % смеральної анафілаксії з будь-якої причини [49]. Фактори ризику тяжких алергічних реакцій на укуси комах були визначені в європейському дослідженні за участю 962 пацієнтів із системними реакціями на укуси перетинчастокрилих, а саме: підвищений вихідний рівень триптази, що свідчить про наявність САТК (анг. mast cell activation syndrome — MCAS), призначення інгібіторів АПФ, укуси бджіл в анамнезі, наявність в минулому місцевих та системних реакцій на мед [50]. Інші фактори, що визначають тяжкість реакції на укуси перетинчастокрилих, включа-

ють похилий вік, а також наявні серцево-судинні та респіраторні захворювання [12]. Мастоцитоз може спровокувати смертельну анафілаксію, незважаючи на проведення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) отрутою перетинчастокрилих комах, однак поки що випадки такої анафілаксії спостерігались лише після припинення АСІТ [49].

Анафілаксія на укуси перетинчастокрилих може бути симптомом мастоцитозу у здорової людини [12]. Механізм анафілаксії при мастоцитозі при підвищеній сприйнятливості до отрути перетинчастокрилих не з'ясований, але наявні пояснення включають наступне:

- 1) збільшення кількості тучних клітин при укусі перетинчастокрилих призводить до виникнення тяжкої реакції внаслідок вивільнення великої кількості медіаторів тучних клітин;
- 2) периваскулярне розташування цих клітин забезпечує прямий доступ до внутрішньосудинного компартменту;
- 3) наявність D816V-мутантного гену рецептора мембранної тирозинкінази (визначається у 80 % хворих на мастоцитоз), що посилює IgE-опосередковану реакцію;
- 4) адитивні прямі (не опосередковані IgE) властивості отрути перетинчастокрилих, що активують тучні клітини, включаючи фосфоліпазу А2 [12].

Крім того, з метою підвищення безпечності АСІТ отрутою перетинчастокрилих комах було запропоновано застосовувати з премедикацією. Так, було показано, що омалізумаб зменшує тяжкість алергічної анафілаксії після введення алергенів у пацієнтів, які раніше не переносили імунотерапію [51], включаючи пацієнтів з мастоцитозом [52].

Гіперчутливість до прогестерону

Гіперчутливість до прогестерону — це нова назва, запропонована для аутоімунного прогестеронового дерматиту — рідкісного і недостатньо відомого захворювання, яке уражає жінок дітородного віку [53]. Симптоми можуть з'явитися у будь-якому віці, але найчастіше з'являються на третьому десятилітті життя. Більш виражені прояви циклічної алергії, включаючи астму та анафілаксію, були описані під час сплеску прогестерону [54]. Згідно з попередніми випадками, поява симптомів у 75 % пацієнок відбувається під час піку прогестерону у менструальному циклі, а саме на 21–22-й дні від початку місячних [53, 54]. Відсутність високого рівня специфічного IgE проти прогестерону не виключає діагноз [55,

56]. Зауважується, що ендогенні та екзогенні джерела прогестерону можуть бути алергенними тригерами, а десенсибілізація до прогестерону іноді може спричинити безпліддя [54, 56]. З іншого боку, повідомляється, що чотири з шести жінок з дерматитом або анафілаксією, пов'язаними з лютеїновою фазою менструального циклу (деякі з них пов'язані із заплідненням *in vitro*) і позитивними шкірними тестами до прогестерону, були успішно десенсибілізовані до цього гормону. Це перший доказ гормональної десенсибілізації, яка завершилася успішною вагітністю або хорошою переносимістю оральних контрацептивів [56]. У роботі Foer D. і співавт. [53] надано алгоритм класифікації, дослідження та ведення таких пацієнток.

Анафілаксія і серце: синдроми Куніса і Такоубо

Синдром Куніса, або гострий коронарний синдром із болем у грудях, що виникає після гострої алергічної реакції після контакту з алергеном проявляється у вигляді нестабільної стенокардії та інколи пов'язаний із підвищенням рівня тропоніну, може виникати під час анафілаксії і, як вважають, спричиняється медіаторами запалення тучних та інших імунних клітин. Ішемічна хвороба серця зазвичай відсутня, і симптоми зникають без наслідків протягом кількох годин після початкових анафілактичних симптомів [57]. Коронарне ураження може виникнути у тяжких епізодах, але рідко. Внутрішньовенне та тривале введення адреналіну може мати негативну роль у пацієнтів з стенокардією внаслідок алергічної реакції через посилення ішемії міокарда, подовження інтервалу QT, індукції коронарного вазоспазму та аритмії. Однак за необхідності можна вводити стандартні дози адреналіну внутрішньом'язово [57].

Синдром Такоубо визначається як стресова кардіоміопатія при анафілаксії внаслідок швидкого підвищення рівня циркулюючих катехоламінів під час швидкого їх внутрішньовенного введення жінкам середнього віку і характеризується транзиторною регіональною систолічною та діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Це може призвести до смертельних серцевих аритмій із гострою серцевою недостатністю. Лікування спрямоване на стабілізацію гострого початку та правильне лікування ускладнень [58].

Ідіопатична анафілаксія та синдроми неклональної активації тучних клітин

Ідіопатична анафілаксія є неприємною пробле-

мою для практикуючого лікаря та ставить під загрозу безпеку пацієнта [1, 59]. Вона частіше зустрічається у жінок, що підвищує ймовірність ролі гормонів, оскільки тучні клітини та базофіли мають рецептори до естрогену та прогестерону [60]. Лікування за допомогою стероїдів часто має серйозні побічні ефекти, а останні дані свідчать про те, що частина цих пацієнтів жіночої статі може мати синдром неклональної активації тучних клітин [61, 62].

Лікування та профілактика анафілаксії

Епінефрин (адреналін) є найважливішим компонентом у лікуванні гострої анафілаксії, а відстрочене введення його пов'язане з підвищенням смертності [1, 59, 63-65]. Рекомендована доза епінефрину становить 0,01 мг/кг у розведенні 1 мг/мл (1:1000), що відповідає 0,01 % розчину епінефрину, до максимальної дози 0,5 мг для дорослої людини або 0,3 мг для дитини, яку можна повторювати тричі кожні 5-15 хвилин. Пацієнти повинні лежати з піднятими ногами, щоб підтримати наповнення нижньої порожнистої вени та уникнути синдрому порожнього лівого шлуночка серця та раптової смерті [15].

Епінефрин (адреналін) призводить до вазоконстрикції, підвищення периферичного судинного опору та зменшення набряку слизової оболонки через стимуляцію $\alpha 1$ -адренорецептора, який присутній у багатьох тканинах (включаючи тучні клітини, гладком'язові клітини стінки артерій та бронхів). Це єдиний препарат з такими ефектами серед ліків, що використовуються для лікування анафілаксії, і клінічно його дія проявляється у полегшенні обструкції повітряного потоку у верхніх та нижніх дихальних шляхах, запобіганні і усуненні гіпотензії та шоку [66]. Таким чином, епінефрин (адреналін) є наріжним каменем у невідкладному лікуванні анафілаксії, а його несвоєчасне введення пов'язане з підвищенням смертності.

Song T.T., Worm M., Lieberman P. у 2014 році проаналізували, як неадекватне використання епінефрину, що вводиться автоін'єкційно, може вплинути на лікування анафілаксії. Автори встановили критичні моменти, які включали проблеми з належним розпізнаванням і діагностикою захворювання; неоптимальним застосуванням епінефрину після встановлення діагнозу; відсутністю у пацієнтів з підвищеним ризиком анафілаксії при собі автоін'єкторів, або відсутністю попереднього навчання їх використанню, відсутністю доступу до епінефрину (адреналіну) в громадських місцях. На основі цих виснов-

ків пропозиції авторів включали навчання медичних працівників та сприяння доступності до епінефрину (адреналіну) в громадських місцях, щоб запобігти випадкам фатальної анафілаксії [67].

Якщо у пацієнта спостерігається гостра кропив'янка, рекомендується введення або прийом антигістамінних препаратів без попереднього застосування епінефрину (адреналіну), якщо не задіяна інша система органів. У разі кропив'янки з ураженням іншої системи органів має переважати діагноз анафілаксії, а препаратом вибору є епінефрин (адреналін).

Тривале лікування після гострого епізоду анафілаксії включає навчання пацієнта та його родини щодо захворювання та використання епінефрину, що вводиться автоін'єкційно [66]. Хворі, які перенесли епізод анафілаксії, повинні бути обстежені алергологом, а тригери алергії повинні бути визначені за допомогою шкірних прик-тестів з алергенами та/або вимірювання рівнів алергенспецифічного IgE у сироватці [68]. Важливо визначити рівень триптази у сироватці крові хворого як на початковому етапі, так і після настання алергічної реакції, щоб вирішити питання з диференційною діагностикою даного стану.

Навчання заключається у обговоренні з хворим засобів уникнення повторного контакту з відомим тригером анафілаксії. Анафілаксії від ужалення комах можна запобігти проведенням АСИТ відповідними алергенами отрути комах, а розвитку анафілаксії внаслідок прийому деяких ліків можна запобігти призначенням аналогічних за дією препаратів, що відносяться до інших хімічних груп або подолати шляхом десенсибілізації до препарату, який при попередньому контакті викликав анафілаксію.

Для харчової алергії першим кроком її попередження є уникнення вживання тригера у їжу та найскорішого лікування симптомів анафілаксії з використанням автоін'єктора епінефрину у разі їх появи. Пероральна імунотерапія анафілаксії, спричиненої їжею, знаходиться на стадії дослідження. У США результати клінічного дослідження фази III оральної імунотерапії (ОІТ) арахісовим протеїном у дітей віком від 9 до 36 місяців продемонстрували хороший профіль безпеки зі зниженням специфічного IgE і підвищеною толерантністю до арахісу при відновленні дієти з ним [69]. У аналогічному дослідженні повідомлялося про досягнення стійкої толерантності після ОІТ алергеном курячого яйця, що збільшувало вірогідність прийому пацієнтами незварених та

несмажених яєць [70]. У Європейському дослідженні повідомлялося про проведення сублінгвальної імунотерапії алергеном Pru p 3 (основним сенсibiliзатором, що міститься у фруктах і є відповідальним за серйозні гострі алергічні реакції в районі Середземномор'я). Автори продемонстрували гарну переносимість після лікування не тільки персика, а й показали позитивні імунологічні зміни у пацієнтів з алергією на компонент Ara h 9 — ліпід-транспортуючий протеїн з арахісу [71].

Алергенспецифічна імунотерапія. Можливість проведення АСИТ слід розглянути у всіх пацієнтів, у яких в анамнезі була анафілаксія після укусу комахи і які мають позитивний шкірний прик-тест або позитивний результат тесту *in vitro* на специфічні IgE до отрути комах [72]. Пацієнтам з мастоцитозом рекомендується АСИТ для значного зниження ризику анафілаксії після повторного укусу комах [73, 74]. Імунотерапія отрутою комах рекомендується на невизначений термін пацієнтам з мастоцитозом і алергією до перетинчатоскрилих, оскільки мастоцитоз є хронічним захворюванням без можливості його ефективного лікування. Крім того, повідомлялося про наявність системних реакцій та летальні випадки, пов'язані з укусом комахами тих пацієнтів, які припинили імунотерапію [12].

Десенсибілізація до лікарських засобів є новаторською процедурою для попередження та лікування хворих на медикаментозну алергію, що потребують невідкладної терапії ліками-алергенами. Така десенсибілізація захищає пацієнтів від розвитку повторної анафілаксії, що вкрай важливо для осіб, які потребують лікування препаратами першої лінії та покращує прогноз для пацієнтів. Десенсибілізація до ліків застосовується уже більше 20 років і довела свою безпечність та високу ефективність у пацієнтів з анафілаксією до хіміотерапевтичних засобів, МкАт та антибіотиків без будь-яких смертельних випадків. При введенні хворому низьких доз антигену у його організмі запускаються потужні інгібіторні механізми, які можуть домінувати над шляхами активації алергічної імунної відповіді та запобігати розвитку анафілаксії [75, 76]. Десенсибілізація препаратами повинна розглядатися як стандарт лікування, коли пацієнти з алергією потребують терапії препаратами першої лінії.

Останні дані свідчать про успішну десенсибілізацію до великої кількості МкАт, включаючи ритуксимаб, офатумумаб, обінутузумаб, трастузумаб, цетуксимаб, тоцилізумаб, інфліксимаб, етанерцепт,

адаліумаб, голіумаб, цертоліумаб і брентуумаб. У дослідженні, проведенному Isabwe G, Castells M. et al. у 2018 році, було проведено 526 випадків десенсибілізації за допомогою 16 різних МкАт у 104 пацієнтів. Його результати показали, що реакції під час процедури десенсибілізації є рідкісними (23 % випадків), а більшість з них мали легкі прояви (ступінь I). Шкірні прик-тести, коли результати їх позитивні, можуть бути корисними як предиктор тяжкості негайних реакцій гіперчутливості. Дослідження продемонструвало, що десенсибілізація забезпечує безпечний та ефективний варіант повторного лікування пацієнтів препаратами першої лінії [18].

Найбільше у світі дослідження результатів десенсибілізації, проведене Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. у 2011 р., показало, що 370 пацієнтам з тяжкою алергією було проведено 2 177 успішних процедур десенсибілізації 15 препаратами. Найважливішим у дослідженні було визначене те, що пацієнти з десенсибілізацією до карбоплатину мали статистично значущу перевагу щодо тривалості життя порівняно з контрольними суб'єктами без алергії, що вказує на те, що ефективність карбоплатину не була знижена у пацієнтів з алергією до нього і що протоколи швидкої десенсибілізації ліками настільки ж ефективні, як і стандартні їх інфузії [77]. Згідно з результатами проведених авторами 93 % випадків десенсибілізації не супроводжувалися побічними реакціями або мали легкий їх перебіг, тоді як у 7 % випадків десенсибілізації мали місце помірні та тяжкі реакції, які не виключали завершення лікування. При цьому смертельних випадків внаслідок десенсибілізації не спостерігалось [77]. Десенсибілізація до МкАт та антибіотиків була успішно проведена за аналогічними протоколами у пацієнтів з муковісцидозом. З іншого боку, десенсибілізація при алергії до аспірину при загостренні так званої «аспіринової бронхіальної астми» супроводжувалась посиленням нюху, запобігала повторному росту поліпів і допомогла стабілізувати симптоми астми [78].

Таким чином, пацієнти з медикаментозно-індукованою анафілаксією повинні розглядатися як кандидати на проведення десенсибілізації, якщо вони потребують терапії «винними» препаратами першої лінії. Десенсибілізація може збільшити тривалість життя та якість життя пацієнтів із медикаментозною анафілаксією.

Омаліумаб. Було показано, що омаліумаб (анти-IgE МкАт) є успішним засобом лікування ідіопатичної анафілаксії з IgE-опосередкованим механіз-

мом, який ефективно зменшує кількість епізодів анафілаксії та покращує якість життя хворих [12]. Кілька спостережень продемонстрували переваги омаліумабу як попереднього лікування у пацієнтів, які раніше не переносили імунотерапію, в тому числі і у пацієнтів з синдромом активації мастоцитів [53, 79]. Продемонстровано, що омаліумаб є ефективним у пацієнтів, які мають епізоди анафілаксії, спричиненої їжею, імунотерапією та/або при ідіопатичній анафілаксії.

Глюкокортикоїди та антигістамінні препарати слід використовувати як додаткове, по відношенню до епінефрину, лікування анафілаксії. Вони не рятують життя (як адреналін) і не запобігають та не полегшують обструкцію верхніх дихальних шляхів, не запобігають розвитку гіпотензії або шоку [80]. Введення глюкокортикоїдів та антигістамінних препаратів ніколи не повинно відкладати введення адреналіну. Застосування їх окремо як профілактичних засобів може зменшити інтенсивність, але не може повністю запобігти виникненню загрозованої для життя алергічної реакції. Ефективність запобіжного застосування глюкокортикоїдів та антигістамінних препаратів досліджувалася лише перед використанням рентгенконтрастних препаратів [81].

Соціальні аспекти лікування анафілаксії та якість життя

Якість життя пацієнтів, які перенесли один або кілька епізодів харчової, медикаментозної, інсектної алергії або анафілактичний шок, спричинений фізичним навантаженням, є критичним аспектом у лікуванні та веденні подібних хворих. Такі захворювання впливають не лише на самого хворого, а й на його родину, навчання у школі, знаходження на робочому місці, а також на їхні подорожі та інші соціальні взаємодії [82]. Відсутність довіри до медичних послуг і медичних працівників може призвести до недостатнього лікування, оскільки пацієнти бояться повторних епізодів із застосуванням усіх призначених препаратів, їжі або укусів перетинчастокрилих. Так, у 12 % людей, які перенесли анафілактичний шок, може розвинутися посттравматичний стресовий розлад, а також психічні розлади, такі як страх і занепокоєння, які можуть домінувати та обмежувати соціальні, сімейні та професійні взаємодії у дорослих і дітей [83, 84]. У підлітків можуть спостерігатися поведінкові розлади [85]. Навчання пацієнтів, що перенесли анафілаксію, медичних працівників, персоналу відділень

інтенсивної терапії може покращити результати лікування відповідних категорій пацієнтів [86].

Заключення

Зараз ще мало відомо про роль статі та раси в патогенезі анафілаксії, продовжуються дослідження по виявленню алергокомпонентів та тригерів, що містяться у харчових продуктах та у ліках. Для подальшого розуміння патогенезу анафілаксії необхідні популяційні дослідження, щоб визначити гени-кандидати та дослідити роль мікробіому організму. Точна медицина вимагає подальшого розуміння біомаркерів, конкретних тригерів анафілаксії, нових методів лікування, таких як МкАт проти ІgЕ. Пацієнти з низьким рівнем АПФ та амінопептидази є цільовою популяцією в плані анафілаксії, тому рекомендується обмежити використання інгібіторів АПФ у пацієнтів, що перенесли анафілактичний шок. Точна медицина потребує подальших досліджень нових біомаркерів та вивчення [1].

На теперішній час нам відомі наступні положення стосовно анафілаксії:

1. Анафілаксія є найтяжчою з алергічних реакцій і може бути смертельною.
2. Ефективність невідкладної допомоги при виникненні анафілаксії залежить від раннього її розпізнавання та швидкого застосування адреналіну.
3. Тригери анафілаксії включають їжу, отруту перетинчастокрилих, ліки та фізичні вправи; причини анафілаксії можуть бути невизначеними, тоді вона вважається ідіопатичною.

4. Діагностика анафілаксії ґрунтується на проведенні шкірних тестів з алергенами, вимірюванні специфічних ІgЕ до харчових продуктів та ліків [1]. Досі остаються недостатньо вивченими цілий ряд питань:

1. Нові симптоми гіперчутливості, спричинені хіміотерапевтичними препаратами, МкАт та біологічними агентами, які ще не визнані новими фенотипами анафілаксії.
2. Ендотипи анафілаксії, що не включають механізми, пов'язані з ІgЕ та тучними клітинами.
3. Роль мутацій тучних клітин, що спричинюють порушення їх активації, які можуть клінічно проявлятися як анафілаксія, включаючи анафілаксію, спричинену отрутою перетинчастокрилих.
4. Нові, не пов'язані з триптазою біомаркери анафілаксії, які потребують подальшого вивчення та визначення.
5. Нові методи лікування, включаючи використання МкАт до ІgЕ та інгібіторів тирозинкінази.

Слід також підкреслити, що лікарі-алергологи мають стратегічне значення у проведенні діагностики та лікування хворих з анафілактичним шоком, а також у навчанні всіх інших спеціалістів і медичних працівників щодо симптомів, проявів та невідкладного лікування при його виникненні. Алергологи також повинні навчати пацієнтів, надавати їм письмові плани дій та рекомендувати використовувати ін'єктори епінефрину (адреналіну), що вводять препарат автоматично.

MODERN ASPECTS OF ANAPHYLAXIS DIAGNOSTIC AND TREATMENT. PART 3.

V. D. Babadzhani¹, S. V. Zaikov², M. A. Lykova², E. M. Dmitrieva³

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. *The aim* of the review is to detail the triggers of anaphylaxis, in particular drugs such as antibiotics, chemopreparations, monoclonal antibodies, anesthetics and neuromuscular blockers, β -blockers and ACE inhibitors, the influence of cofactors, mastocytosis and clonal mast cell disorders on the incidence of anaphylaxis. It is important to provide allergists and medical professionals with knowledge about new approaches to the management of patients with anaphylaxis, which will improve its diagnosis, treatment and prevention.

The presence of anaphylaxis cofactors, which are not part of the immunological mechanism, but modulate the onset of anaphylaxis, because in their presence anaphylactic reactions become more serious and/or occur at a lower concentration of the allergen, has been established.

Diagnosis of anaphylaxis is based on conducting skin tests, measuring specific IgE to foods, drugs and insect venom. The effectiveness of emergency care in the event of anaphylaxis depends on its early recognition and the rapid use of epinephrine (adrenaline).

Key words: anaphylaxis, phenotypes and endotypes, immediate type hypersensitivity reactions, IgE, emergency care, epinephrine, prevention.

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. 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.
3. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:1193. doi: 10.3389/fimmu.2017.01193.
4. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68(9):1085-92. doi: 10.1111/all.12193.
5. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69(12):1582-7. doi: 10.1111/all.12532.
6. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):349-355. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.007.
7. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-1427. doi: 10.1182/blood-2016-09-731893.
8. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1125-1133. e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.006.
9. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Insights in Anaphylaxis and Clonal Mast Cell Disorders. *Front Immunol*. 2017;8:792. doi: 10.3389/fimmu.2017.00792.
10. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
11. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35-45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
12. Castells MC, Hornick JL, Akin C. Anaphylaxis after hymenoptera sting: is it venom allergy, a clonal disorder, or both? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):350-5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.03.015.
13. Lieberman P, Garvey LH. Mast Cells and Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):20. doi: 10.1007/s11882-016-0598-5.
14. 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.
15. Broesby-Olsen S, Oropeza AR, Bindlev-Jensen C, Vestergaard H, Møller MB, Siebenhaar F, et al; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH); Odense Research Centre for Anaphylaxis. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):262-4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.031.
16. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):680-6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.018.
17. Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):175-85; quiz 186. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.006.
18. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018.
19. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
20. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015.
21. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Esenboga S, Arık Yılmaz E, Sahiner UM, 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.
22. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063-1080. doi: 10.1111/all.13732.
23. 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(1):46-51. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.012.
24. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):145-63. doi: 10.1016/j.iac.2007.03.002.
25. 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.
26. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(6):517-20. doi: 10.1136/thx.2004.027953.
27. Zhang T, Che D, Liu R, Han S, Wang N, Zhan Y, 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.
28. Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and Management of Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: Reactions to Taxanes and Monoclonal Antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):375-385. doi: 10.1007/s12016-016-8556-5.
29. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):335-48. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.011.
30. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA Jr, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):428-33. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.010.
31. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):303-19. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.008.
32. Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):40-5. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.011.
33. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2892-901. doi: 10.2174/138161208786369803.
34. Boulanger J, Boursiquot JN, Courmoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al; Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceo review and clinical recommendations. *Curr Oncol*. 2014;21(4):e630-41. doi: 10.3747/co.21.1966.
35. Fan G, Wang Z, Hao M, Li J. Bispecific antibodies and their applications. *J Hematol Oncol*. 2015;8:130. doi: 10.1186/s13045-015-0227-0.
36. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, Bazzichi L, Bombardieri S, Tavoni A, et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):123-4. doi: 10.1016/j.anai.2011.11.004.
37. Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):615-32. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.008.
38. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1109-17. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
39. Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1286-93.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.019.
40. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1207-1211. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.033.
41. Moneret-Vautrin DA, Latache C. Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Etude cas-contrôle [Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study]. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(2):351-62; discussion 362-3. French. PMID: 19718892.
42. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):491-9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.004.
43. Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, Duron JJ, Pecquet C, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):447-54. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.048.

44. Crespo JF, Rodriguez J, James JM, Daroca P, Reaño M, Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy*. 2002;57(10):946-9. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23626.x.
45. Yunker NS, Wagner BJ. A Pharmacologic Review of Anaphylaxis. *Plast Surg Nurs*. 2016;36(4):173-179. doi: 10.1097/PSN.0000000000000166.
46. Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, Brown CW Jr. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon*. 2016;62(1):5-17. doi: 10.1016/j.disamonth.2015.11.002.
47. Kelly KJ, Sussman G. Latex Allergy: Where Are We Now and How Did We Get There? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1212-1216. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.029.
48. Brown RH, Taenkhum K, Buckley TJ, Hamilton RG. Different latex aeroallergen size distributions between powdered surgical and examination gloves: significance for environmental avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):358-63. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.003.
49. Bilò MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy*. 2011;66 Suppl 95:35-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02630.x.
50. Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1047-54. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.027.
51. Ricciardi L. Omalizumab: A useful tool for inducing tolerance to bee venom immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(4):726-728. doi: 10.1177/0394632016670920.
52. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):266-70. doi: 10.1016/j.jaip.2014.03.009.
53. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):723-9. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.003.
54. Bernstein IL, Bernstein DJ, Lummus ZL, Bernstein JA. A case of progesterone-induced anaphylaxis, cyclic urticaria/angioedema, and autoimmune dermatitis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(4):643-8. doi: 10.1089/jwh.2010.2468.
55. Prieto-García A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1121.e9-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.038.
56. Lieberman P. Catamenial anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):358-9. doi: 10.1016/j.jaip.2014.03.005.
57. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, Peveri S, Pala G, Preziosi D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med*. 2016;30:7-10. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.004.
58. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):53-65. doi: 10.1007/s10286-017-0465-z.
59. Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2 Suppl):S402-7; quiz S420. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.061.
60. Jensen F, Woudwyk M, Teles A, Woidacki K, Taran F, Costa S, et al. Estradiol and progesterone regulate the migration of mast cells from the periphery to the uterus and induce their maturation and degranulation. *PLoS One*. 2010;5(12):e14409. doi: 10.1371/journal.pone.0014409.
61. Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin Ther*. 2013;35(5):548-62. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.04.001.
62. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):147-152.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.037.
63. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(3):193-204. doi: 10.1159/000354543.
64. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006-1021. doi: 10.1111/all.13132.
65. 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.
66. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):837-44. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.769.
67. Song TT, Worm M, Lieberman P. Anaphylaxis treatment: current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy*. 2014;69(8):983-91. doi: 10.1111/all.12387.
68. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477-80.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
69. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):173-181.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.027.
70. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, et al; Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1117-1127.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1316.
71. Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, Campo P, Salas M, Diaz-Perales A, et al. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):339-350. doi: 10.1111/cea.12901.
72. Casale TB, Burks AW. Clinical practice. Hymenoptera-sting hypersensitivity. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1432-9. doi: 10.1056/NEJMcp1302681.
73. Ruëff 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):1027-32. doi: 10.1067/mai.2001.119154.
74. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):474-8. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.014.
75. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008;358(1):28-35. doi: 10.1056/NEJMoa070030.
76. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitization and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1316. doi: 10.3390/ijms18061316.
77. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S67-73. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.047.
78. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of Aspirin-Induced Reactions in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(4):681-691. doi: 10.1016/j.iac.2016.06.005.
79. Jagdis A, Vadas P. Omalizumab for a case of monoclonal mast cell activation syndrome with recurrent anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;113(2):AB27. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.121.
80. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(3):193-204. doi: 10.1159/000354543.
81. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ*. 2006;333(7570):675. doi: 10.1136/bmj.38905.634132.AE.
82. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of Life Among Food Allergic Patients and Their Caregivers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(5):38. doi: 10.1007/s11882-016-0614-9.
83. Chung MC, Walsh A, Dennis I. Trauma exposure characteristics, past traumatic life events, coping strategies, posttraumatic stress disorder, and psychiatric comorbidity among people with anaphylactic shock experience. *Compr Psychiatry*. 2011;52(4):394-404. doi: 10.1016/j.comppsych.2010.09.005.
84. Chen H, Huang N, Li WJ, Dong X, Qi SS, Wang YN, et al. Clinical and laboratory features, and quality of life assessment in wheat dependent exercise-induced anaphylaxis patients from central China. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2016;36(3):410-415. doi: 10.1007/s11596-016-1601-z.

85. Warren CM, Dyer AA, Otto AK, Smith BM, Kauke K, Dinakar C, et al. Food Allergy-Related Risk-Taking and Management Behaviors Among Adolescents and Young Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):381-390.e13. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.012.
86. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62(8):857-71. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01421.

Цитування: Бабаджан ВД, Зайков СВ, Ликова МА, Дмитрієва ЕМ. Сучасні аспекти діагностики та лікування анафілаксії. Частина 3. Астма та алергія. 2024;3:50–61. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-3-50-61.

Cited: Babadzhan VD, Zaikov SV, Lykova MA, Dmitrieva EM. Modern aspects of anaphylaxis diagnostic and treatment. Part 3. Asthma and allergy (Ukraine). 2024;3:50–61. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-3-50-61. 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@knmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3939-4209>

С. В. Зайков*

Доктор медичних наук, професор, кафедра фізіотрії 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 фізіотрії 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>

Е. М. Дмитрієва

асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Адреса: вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
e-mail: dmitrievaella70@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9487-4590>

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.

E. M. Dmitrieva

Assistant of the Department of the department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine National Pirogov Memorial Medical University 56, Pirogov str., 21018, Vinnytsya, Ukraine
e-mail: dmitrievaella70@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 30.05.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2024 р.