

Введение. Анафилаксия: от прошлого к современности

Тяжелые системные реакции, возникающие неожиданно и несущие в себе опасность для жизни, были известны еще с античных времен, при этом наиболее вероятными триггерами выступали яды насекомых и некоторые продукты.

Первое упоминание о подобной реакции было зафиксировано в виде нескольких иероглифов на надгробье царя Древнего Египта — фараона Менеса, который скоропостижно скончался в 2640 году до нашей эры. Он погиб во время путешествия по Атлантическому океану, после ужаления осы или шершня. Состояния близкие к проявлениям анафилаксии были также представлены в древнегреческой и китайской медицинской литературе, где описывались тяжелые реакции, связанные с употреблением некоторых пищевых продуктов. Гиппократ для определения подобных реакций использовал термин «идиосинкразия».

Первое описание необычной реакции на укус пчелы было изложено на латинском языке *Udalricus Staudigelius*, бенедиктинским монахом монастыря Andechs в Баварии, который в 1699 году зафиксировал длительные тяжелые местные реакции после ужаления пчелы, рецидивировавшие в течение нескольких недель. В свою очередь первое медицинское описание инсектной анафилаксии относится к 1765 году и предоставлено Dr. Desbrest из Франции, который зафиксировал смерть 30-летнего мужчины вследствие ужаления пчелой во время проведения сельскохозяйственных работ.

Тяжелые реакции на пищевые продукты были описаны в XVI—XVII веках. Так, Marcello Donati представил историю молодого человека из знатного сословия, который реагировал на употребление яиц, а в XVII веке Philipp Sachs зафиксировал подобные реакции после употребления рыбы.

Первое описание экспериментальной анафилаксии принадлежит Francois Magendie, который в 1839 году продемонстрировал, что на фоне инъекционного введения кроликам яичного белка, животные часто умирали после второй или третьей инъекций. Эти реакции были расценены как «токсичные» и отнесены к яду животных. Классические эксперименты в отношении анафилаксии были проведены учеными Charles Richet и Paul Portier в 1901 году, в ходе которых исследователи вводили актинотоксин *Physalia physalis* (термически обработанный в сублетальных дозах) голубям и собакам с целью развития защитного

иммунного ответа [Portier P., Richet C., 1902]. В одном из опытов был получен неожиданный результат. Собаке по кличке Нептун вводили возрастающую дозу актинотоксина: 14 января после введения актинотоксина симптомы не возникли; 22 января — появился незначительный зуд и небольшое диспноэ; 10 февраля — через несколько секунд после инъекции животное резко ослабло, стало задыхаться, возникла рвота со слизью и кровью, кровавая дефекация, ступор и животное скончалось в течение 25 мин. Этот феномен и получил название **анафилаксия** (*φύλαξις* по-гречески означает «защита», а *αντι* — «против»). Французский исследователь объяснял данное явление тем, что «при анафилаксии в крови имеется вещество, само по себе безобидное, но выделяющее сильный яд при смешивании с антигеном». В 1913 г. за работы по анафилаксии Charles Richet получил Нобелевскую премию, в своей лекции он отметил, что, если анафилаксия и является «несчастливым случаем для отдельного индивидуума, она в то же время необходима для вида в целом, часто за счет отдельных особей [так как] анафилаксия предохраняет вид от кровосмешения. Тем самым поддерживается индивидуальность каждого вида».

В 1905 г. Schlossman A. и практически в то же время Finkelstein H. сообщили о случаях субфатальной/фатальной анафилаксии при употреблении коровьего молока. Позднее сообщалось также о пациенте с развитием гастроинтестинальных и кожных симптомов после употребления яиц и миндаля. В 1908 году Huntel описал немедленную реакцию у ребенка на смесь на основе коровьего молока. В 1919 году Laroche C. и соавторы выпустил в свет монографию под названием «Пищевая анафилаксия».

Впервые летальный исход вследствие употребления пищевых продуктов был описан Von Starck K. в 1926 г. у полуторогодовалого мальчика. Ребенок страдал атопической экземой, перенес три эпизода генерализованных аллергических реакций после употребления нескольких ложек горохового пюре. В больнице ребенку был проведен провокационный тест с данным продуктом, в ходе которого у него стремительно развился ангиоотек, цианоз и коллапс. Он умер, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия. Таким образом, еще в первую половину XX века стало понятно, что анафилаксия представляет собой жизнеугрожающую генерализованную аллергическую реакцию, возникающую под действием различных триггеров.

В 1903 году хирургом George Crile были обнаружены уникальные свойства эпинефрина в отношении анафилаксии, и в течение всего последующего времени он остается препаратом выбора в лечении анафилактических реакций.

Интерес медиков и общества в целом к проблеме анафилаксии возродился в течение последних 30 лет, когда возник рост распространенности различных аллергических заболеваний и в особенности острых системных реакций, триггерами которых выступали пищевые аллергены, лекарственные препараты, латекс, физические нагрузки и т.д. Неожиданное возникновение пугающих симптомов, потенциальная вероятность летального исхода у практически здорового ребенка, широкое освящение фатальных случаев в средствах массовой информации привели к формированию многочисленных заблуждений и мифов, касающихся анафилаксии. В свою очередь отсутствие продуманного отношения к данной проблеме со стороны органов управления здравоохранением (отсутствие кода анафилаксии в МКБ-10, явно недостаточное гарантированное материальное обеспечение необходимой терапии и диагностики, отсутствие в доступности аутоинъекторов с оптимальной дозой эпинефрина, зачастую нерациональная концепция профилактики и т.д.), а также стремительное появление многочисленных вызовов (например, новые пищевые аллергены; инновационные таргетные препараты; принятие концепции «здорового образа жизни» — физическая активность и изменение пищевого рациона; значительные миграционные процессы; увеличение количества детей с хроническими заболеваниями, требующими проведения фармакотерапии и многое другое); глобальное изменение климата (изменение длительности и интенсивности пыления, созревания плодов и т.д.) привели к очевидным сложностям при ведении больных с анафилаксией. Все это, в совокупности с недостаточно разработанными правовыми аспектами позволяют рассматривать анафилаксию как исключительно актуальную нозологию для аллергологов-иммунологов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов в области экстренной медицины и педиатров практически любого профиля.

Понимание медицинским сообществом значимости проблемы анафилаксии реализовалось в создании как Международных [AAAAI/ACAAI, 2014; EAACI, 2014; ASCIA, 2017], так и Национальных [РААКИ, 2018] клинических рекомендаций для специалистов с целью разработки единого подхода к диагностике и ведению группы пациентов, страдающих анафилаксией. В представляемом издании рассмотрены наиболее значимые клинические аспекты анафилактических реакций у детей, обобщены современные, международные и собственные данные в отношении эпидемиологии, триггеров, патогенеза, подходов и возможностей диагностики и лечения анафилактических реакций, подробно изложены дискуссионные вопросы и имеющиеся знания о различных видах анафилаксии.

Глава 1. Определение и классификация анафилаксии

Определение

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями под термином анафилаксия (АФ) понимают тяжелую, угрожающую жизни, генерализованную или системную реакцию гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти [РААКИ, 2018]. В определении, принятом Европейской Академией Аллергологии и Клинической Иммунологии (EAACI) [Muraro A. et al., 2014] указывается, что АФ — это тяжелая потенциально жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности. АФ характеризуется быстрым началом с развитием потенциально жизнеугрожающих симптомов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, и обычно, хотя не всегда, ассоциирована с проявлением симптомов со стороны кожи и слизистых.

Вместе с тем, до настоящего времени единого общепринятого определения АФ не существует. Данная дефиниция постоянно уточняется, и существует во множестве вариаций, предложенных в Национальных и Международных согласительных документах. К ключевым позициям, подчеркнутым во всех согласительных документах, относятся: тяжесть и опасность этого состояния для жизни; острота начала; гиперчувствительность и системность реакции. Осознание определения «анафилаксии» и ее критериев является решающим в понимании эпидемиологии заболевания, значения причинно-значимых аллергенов, оптимизации диагностики, терапии, профилактики и т.д.

На сегодня в соответствии с общепринятыми клиническими критериями АФ, предложенными на симпозиуме в 2005 г. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN), диагноз АФ выставляется, если имеет место один из 3-х клинических критериев (табл. 1.1).

Представленные NIAID/FAAN критерии были оценены как ретроспективно, так и проспективно в сравнении с эталоном — мнением аллергологов-экспертов. Проспективная оценка критериев показала их высокую чувствительность (95%) и низкую специфичность (71%) [Loprinzi Brauer C.E. et al., 2016]. Ранее проведенный ретроспективный анализ критериев свидетельствовал о практически такой же чувствительности — 97%, но более высокой специфичности — 82% [Campbell R.L.

et al., 2012]. Анализ был выполнен на основании сравнения данных в историях болезни отделений неотложной помощи и диагноза, установленного независимо двумя аллергологами, чье решение принималось за «золотой стандарт» [Campbell R.L. et al., 2012]. Несмотря на высокую чувствительность изложенных критериев АФ (NIAID/FAAN), существует целый ряд обстоятельств, которые надо учитывать при постановке диагноза АФ, терапии, оценке результатов клинических и эпидемиологических исследований. Несмотря на наличие национальных и международных согласительных документов понимание критериев АФ значительно варьирует среди экспертов. В частности, это зависит от профиля специалиста, наличия национальных традиций медицинских школ и особенностей функционирования системы здравоохранения. Чаще всего с АФ (постановка диагноза и назначение неотложной терапии) сталкиваются специалисты, работающие в отделениях оказания экстренной помощи, тогда как наибольшее освящение АФ (диагноз, критерии, диагностика, терапия) получила в аллергологической аудитории и профильных изданиях.

По данным Goetz V.L. и соавторов при анализе данных, полученных в детском отделении неотложной помощи, было показано, что встречаемость 1-го клинического критерия выявлялась в 81% случаев, 2-го критерия – в 99,5% и 3-го критерия – в 1% [Goetz V.L. et al., 2019]. Первый критерий охватывает пациентов с АФ, у которых отмечается вовлечение кожи, и поэтому под него попадает 80–85% случаев. Особенно это касается легкой/среднетяжелой АФ. Второй критерий включает в себя и те ситуации, когда известен триггер, воздействие которого было возможно. Кроме того, в этот критерий включены симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Последние, как правило, характерны для легкой или средней тяжести АФ при наличии пищевой аллергии [Brown S.G. et al., 2004]. Существуют определенные разногласия по правомочности 2-го критерия. Наиболее спорно сочетание симптомов А (вовлечение кожи и/или слизистой) и D (вовлечение желудочно-кишечного тракта). По мнению британских и австралийских специалистов в случае развития аллергических реакций на пищу наличие симптомов со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта, при отсутствии респираторных или сердечно-сосудистых симптомов, недостаточно для постановки диагноза АФ [ASCIA Acute management of anaphylaxis, 2017]. Вместе с тем, надо понимать, что наличие симптомов со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта достаточно характерно для детей раннего возраста, страдающих пищевой аллергией, что определенно подчеркивают значимость данного

Таблица 1.1

Клинические критерии анафилаксии (NIAID/FAAN)

Критерий	Характеристика симптомов
1	Острая реакция (минуты – часы), вовлекающая кожу и/или слизистые (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка), и, хотя бы один из следующих критериев: А. Респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксемия и пр.); В. Снижение АД и ассоциированные с ним симптомы поражения органов мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.).
2	Два или более из нижеперечисленного происходит сразу (от минут до нескольких часов) после воздействия вероятного аллергена: А. Вовлечение кожи и/или слизистой (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка и пр.); В. Респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия и пр.); С. Снижение АД и ассоциированные с ним симптомы поражения органов мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.); D. Персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота).
3	Снижение АД после воздействия известного аллергена в течение минут – нескольких часов. А. Дети: снижение систолического АД более чем на 30% от нормы (оценивается в соответствии с возрастом*); В. Взрослые: снижение систолического АД <90 мм рт.ст. либо более чем на 30% от обычного.

*Низкое систолическое АД у детей:

<70 мм рт.ст. – от 1 мес. до 1 года;

<[70 мм рт.ст. + (2 × возраст в годах)] – от 1 до 10 лет;

<90 мм рт.ст. – от 11 до 17 лет.

симптома, как важного клинического критерия для постановки диагноза АФ у детей, особенно первого года жизни. Некоторые сложности использования 2-го критерия АФ создает отсутствие однозначного понимания в согласительных документах термина «персистирующие» гастроинтестинальные симптомы, в связи с чем, могут быть значительные различия в диагностике и терапии АФ, особенно пищевой. В этой связи, многие специалисты расценивают однократную рвоту, непосредственно связанную с приемом пищи, как возможный симптом АФ; аналогично могут быть интерпретированы и внезапно возникшие во время еды боли в животе продолжающиеся в течение 15 минут и т.д. В этих ситуациях возможна гипердиагностика АФ. Третий клинический критерий АФ позволяет выявить меньшинство пациентов, которые имеют начальное проявление АФ в виде острой гипотензии после

воздействия известного аллергена. Данный критерий наиболее часто отражает ситуацию фатальной/субфатальной АФ.

К сожалению, до настоящего времени остаются за рамками критериев АФ пациенты с изолированными респираторными или кардиальными симптомами, возникшими после предположительного воздействия триггера. Данные симптомы не соответствуют Международным критериям АФ (NIAID/FAAN 2005), однако именно АФ, часто диагностируется в случае развития потенциально опасной бронхоконстрикции в ответ на экспозицию аллергена [Turner P.J. et al., 2019]. Так, по данным Brown S.G. и соавторов диагноз АФ выставлялся пациентам, поступающим в отделение экстренной помощи, в том числе и с изолированными респираторными и кардиологическими симптомами, в 31% и 14% случаев, соответственно [Brown S.G. et al., 2013]. Изолированные варианты острых жизнеугрожающих аллергических реакций не столь редки. Более того, они актуальны и в контексте фатальной АФ, индуцированной пищей или другими триггерами [Greenberger P.A. et al., 2007; Pumphrey R., Sturm G., 2014]. Вместе с тем, установление в этих ситуациях диагноза АФ критично для больного, так как позволяет определить показания к введению эпинефрина.

Примером необходимости использования последнего при изолированных респираторных симптомах могут являться результаты исследования эффективности и безопасности оральной иммунотерапии (*the PALISADE study*), в котором не менее 1/3 из 551 участников получали эпинефрин при проведении провокационного теста с пищевыми продуктами [PALISADE Group of Clinical Investigators, 2018]. При этом только у 28 пациентов, имеющиеся реакции были расценены как анафилактические по критериям NIAID/FAAN; среди больных без диагноза АФ у 35 субъектов были отмечены только симптомы бронхообструкции, а 14 пациентов получали повторные дозы эпинефрина [Vickery B.P. et al., 2017].

АФ не является однородным клиническим диагнозом и ее проявления зависят от конкретного триггера и множества дополнительных факторов [Simons F.E., Sampson H.A., 2015]. Профиль и интенсивность симптомов, отражающих диагноз АФ высоко вариабельны и крайне сложно в одну нозологию внести больного с крапивницей и однократной рвотой, возникшими после употребления молока (ранее выявлена гиперчувствительность к молоку) и ребенка с остановкой дыхания или сердечной деятельности после инъекции пенициллина. Вместе с тем, именно постановка диагноза уже при минимальной тяжести АФ является важнейшим действием в предупреждении субфатальной/фатальной АФ. Среди проблем, связанных с АФ важное место, занимает

вариабельность различных характеристик анафилактических реакций в зависимости от вызывающих их триггеров.

Очевидно, нельзя интерпретировать симптомы при острых аллергических реакциях, и оказывать экстренную помощь больным, без учета конкретного причинно-значимого аллергена, пути его попадания в организм, возраста пациента, сопутствующей патологии и т.д. Например, крапивница и рвота могут возникнуть после употребления куриного яйца или в случае парентерального введения аллергена во время проведения инъекционной АСИТ. В первом случае, гастроинтестинальные симптомы возникают при локальном воздействии аллергена и, собственно, с определенной условностью могут быть отнесены к системной реакции (однако эта ситуация полностью соответствует 2 критерию АФ NIAID/FAAN, 2005) [Simons F.E. et al., 2014]. С другой стороны, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, индуцированные подкожным введением аллергена, несомненно, представляются симптомом АФ, и инъекция эпинефрина абсолютно показана [ASCIA Acute management of anaphylaxis, 2017].

Существует и гипердиагностика АФ, связанная, прежде всего, с «визуальной тяжестью». Например, поражение только кожных покровов – генерализованная крапивница и ангиоотек лица, могут быть неправильно истолкованы как АФ. Кроме того, осознание медперсоналом возможных юридических последствий недооценки ситуации способно влиять на достоверность постановки диагноза. Например, в случае лекарственной анафилаксии (ЛАФ), развившейся при введении препарата, к которому (или его аналогу/структурно схожему препарату/дженерику и т.д.) ранее отмечалась реакция, в частности, зафиксированная в медицинской документации.

Некоторые триггеры АФ могут вызывать симптомы отсрочено. Например, у больных с аллергией к красному мясу/внутренним органам не приматов (содержат олигосахарид α -Gal) после употребления данных продуктов появление симптомов может быть отсрочено до 2–10 часов. При этом 60% больных с аллергией к красному мясу страдают АФ [Wilson J.M. et al., 2019]. Данный симптомокомплекс, в сочетании с обозначенной выше гиперчувствительностью называется « α -Gal синдром». Необходимо отметить, что манифестация симптомов у больных с α -Gal синдромом может непосредственно зависеть от состава продукта (например, реакция при употреблении субпродуктов, особенно почек, возникает в более короткий промежуток времени по сравнению с мясом; высокое содержание жира повышает интенсивность реакции и т.д.). В случае идиопатической анафилаксии (ИАФ)

или пищеязависимой АФ, индуцированной физической нагрузкой, достаточно сложно зафиксировать временной промежуток между воздействием аллергена и возникновением симптомов.

Важным представляется отсутствие полноценного учета больных АФ в связи со сложностями шифрования данной нозологии. По данным Sundquist В.К. и соавторов 48% анафилактических реакций в отделениях неотложной помощи в Нью-Йорке не кодировались как АФ, несмотря на соответствие симптомов диагностическим критериям заболевания [Sundquist В.К. et al., 2019]. К сожалению, МКБ-10 во многих ситуациях не позволяет отследить большинство пациентов. Шифр «анафилаксия» отсутствует, и в качестве диагноза может фигурировать: Т78.0 – Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу; Т78.2 – Анафилактический шок неуточненный; Т80.5 – Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки; Т88.6 – Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство; Т78.4 – Аллергия неуточненная; перечисление симптомов АФ, зашифрованное под отдельными нозологиями (напр. J45 – Бронхиальная астма и Т78.3 – Ангионевротический отек). В последнем варианте, как правило, используются коды, соответствующие наиболее выраженным клиническим проявлениям. Другими словами, это не отражает вовлечения нескольких систем, что ведет к снижению настороженности врачей в отношении АФ.

В связи с перечисленными фактами, World Allergy Organization Anaphylaxis Committee недавно предложил обсудить новое определение АФ и уточнить ее критерии, имплементировать предлагаемые изменения в МКБ-11 для клинической практики и научных исследований. Под термином АФ (код 4A84), предлагаемой WHO МКБ-11, понимают тяжелую, опасную для жизни системную реакцию гиперчувствительности, характеризующуюся быстрым началом с потенциально жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей, дыхания и кровообращения и обычно, хотя и не всегда, ассоциированную с изменениями кожи и слизистых [https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1868068711]. Представленное определение включает в себя широкий спектр симптомов - от легких и среднетяжелых респираторных симптомов до шока, и подчеркивает тот факт, что не каждый эпизод АФ должен быть жизнеугрожающим, при этом не исключается возможность развития АФ без вовлечения кожи и развития шока. WAO Anaphylaxis Committee предлагает внести определенные коррективы в текущие критерии АФ NIAID/FAAN [Turner P.J. et al.,

2020]. На основании новых критериев АФ высоковероятна, когда присутствует любой из 2-х критериев (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Клинические критерии анафилаксии (WAO Anaphylaxis Committee),
(представлена для ознакомления)**

Критерий	Характеристика симптомов
1	Острое начало болезни (минуты – несколько часов) с вовлечением кожи и/или слизистых (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ-языка-язычка) ИЛИ ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ ОДНО ИЗ СЛЕДУЮЩЕГО: А. Вовлечение респираторного тракта (например, диспноэ, свисты-бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха и гипоксемия); В. Снижение артериального давления и ассоциированные с этим симптомы со стороны шоковых органов (например, гипотония (коллапс), синкопе, недержание мочи и/или кала); С. Тяжелые гастроинтестинальные симптомы (например, тяжелые спастические абдоминальные боли, повторная рвота), особенно после экспозиции непищевых аллергенов.
2	Остро возникшая гипотензия* или бронхоспазм или вовлечение гортани ^х после экспозиции известного или высоковероятного аллергена для данного пациента (минуты – несколько часов ^в), даже в отсутствии типичного вовлечения кожи.

* Гипотензия определена как снижение систолического артериального давления более чем на 30% от индивидуального показателя, ИЛИ у детей до 10 лет: систолическое артериальное давление менее чем (70 мм Hg + [2 x возраст в годах]). Взрослые: систолическое артериальное давление менее <90 мм Hg.

^х Ларингеальные симптомы включают: стридор, изменения голоса, одинофагия.

^в Большинство аллергических реакций возникают в течение 1–2 часов после экспозиции, и обычно значительно быстрее. Реакции могут быть отсроченные для некоторых пищевых аллергенов (α-Gal) или в контексте иммунотерапии возникают в течение 10 часов после их употребления.

В предлагаемых критериях обращает на себя внимание несколько важных новых позиций. Во-первых: замена «персистирующие» на «тяжелые» гастроинтестинальные симптомы (например, спастические боли в животе, повторяющаяся рвота). Безусловно, предлагаемая редакция в большей степени отражает клинические реалии и понятна специалистам. Во-вторых, при интерпретации желудочно-кишечных симптомов, вне зависимости от их продолжительности и/или кратности, подчеркивается значение системности – «особенно после воздействия непищевых аллергенов». Это добавление отражает хорошо

известный факт — развитие симптомов в отдаленных от места введения аллергена областях (органах) и является показательными индикатором АФ, что требует соответствующего экстренного лечения — введение эпинефрина. Примерами индукторов таких симптомов является парентеральное введение лекарственных препаратов, аллергенов при АСИТ и т.д. В-третьих, 2-ой критерий АФ предполагает возникновение изолированных объективных респираторных или сердечно-сосудистых симптомов после экспозиции конкретного аллергена как маркеров АФ, что отражает современный взгляд на ведение данной категории пациентов. [Turner P.J. et al., 2019].

Классификация анафилаксии

На сегодня можно выделить несколько классификаций АФ: по механизму развития, по этиологии, по тяжести и характеру течения (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Классификация анафилаксии

Тип классификации	Вид анафилаксии
Патогенез анафилаксии	<ul style="list-style-type: none"> Иммунная анафилаксия — «аллергическая анафилаксия» (задействованы различные иммунные механизмы (IgE- и не-IgE-опосредованная с вовлечением IgG или иммунных комплексов); Неиммунная анафилаксия — «неаллергическая анафилаксия»; Идиопатическая анафилаксия.
Этиологический триггер анафилаксии	<ul style="list-style-type: none"> Пищевая анафилаксия; Лекарственная анафилаксия; Латекс-индуцированная анафилаксия; Инсектная анафилаксия; Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой; Анафилаксия, индуцированная физическими факторами; Идиопатическая анафилаксия.
Тяжесть течения анафилаксии	<ul style="list-style-type: none"> Первая степень тяжести анафилаксии; Вторая степень тяжести анафилаксии; Третья степень тяжести анафилаксии (анафилактический шок).
Характер течения анафилаксии	<ul style="list-style-type: none"> Бифазная анафилаксия; Продленная анафилаксия; Рефрактерная анафилаксия; Возвратная анафилаксия.

В зависимости от патогенеза анафилактических реакций выделяют иммунную АФ — «аллергическая анафилаксия», в которой задействованы различные иммунные механизмы (IgE- и не-IgE-опосредованную с вовлечением IgG или иммунных комплексов), неиммунную АФ — «неаллергическая анафилаксия» и идиопатическую АФ, причина и патогенез которой не известны [Johansson S.G.O. et al., 2004]. К «неаллергической анафилаксии», ранее применялся термин анафилактоидная реакция, но в настоящее время не рекомендуется к использованию [Simons F.E. et al., 2014].

В зависимости от этиологического триггера, выделяют следующие виды АФ:

- Пищевая анафилаксия (ПАФ). Значимость определенных пищевых аллергенов для развития АФ у детей значительно варьирует в зависимости возраста. Для детей раннего возраста в возникновении АФ доминирующее значение имеют аллергены коровьего молока и куриного яйца, а у детей более старшего возраста преобладают рыба/морепродукты, орехи деревьев, арахис и фрукты [Huang F. et al., 2012; Есакова Н.В., 2014].
- Лекарственная анафилаксия (ЛАФ). К наиболее значимым триггерам, в данной ситуации, относятся: лекарственные препараты (пенициллин (наибольшее число документированных смертей от АФ), сульфаты, нестероидные противовоспалительные средства, мышечные релаксанты) и биологические триггеры (сыворотка против яда змеи, антилимфоцитарный глобулин, вакцины, препараты для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ)). В последнее время активно обсуждается развитие АФ в период воздействия общей анестезии — периоперационная АФ.
- Латекс-индуцированная анафилаксия. Причиной АФ могут выступать различные изделия, содержащие латекс (резину). Кроме того, АФ могут провоцировать пищевые продукты, обладающие перекрестной аллергией к латексу (банан, авокадо, киви, каштаны).
- Инсектная анафилаксия (ИНАФ), возникающая на укусы насекомых, при этом наиболее тяжелые реакции развиваются при укусах насекомых, относящимися к отряду перепончатокрылых (Hymenoptera).
- Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой. Причиной такой АФ может выступать физическая нагрузка, которая осуществляется через 2–4 часа после употребления, предположительно, аллергенного продукта (морепродукты, молоко, рыба пшеница,

фрукты и др.) либо физическая нагрузка без дополнительного (пищевого) фактора.

- Анафилаксия, индуцированная физическими факторами. Причиной АФ в этой ситуации могут выступать физические факторы, например, холод. При этом решающее значение имеет резкое снижение общей температуры тела (например, купание в холодном водоеме, холодный ветер).
- Идиопатическая анафилаксия (ИАФ). В случае если у пациента имеют место симптомы, соответствующие диагностическим критериям АФ, а установить причинно-значимые факторы АФ не удается, возможна постановка диагноза ИАФ.

В зависимости от тяжести течения АФ выделяют 3 степени тяжести. Без учета возраста, тяжесть АФ определяется по симптомам задействованных систем и оценивается по наиболее страдающей системе органов (табл. 1.4). В клинической практике особую актуальность приобретает термин «тяжелая анафилаксия», которая характеризуется жизнеугрожающим вовлечением респираторной системы и/или кровообращения и может появляться без типичных кожных симптомов и циркуляторного шока [Turner P.J. et al., 2019].

Отдельно выделяют термин **анафилактический шок (АШ)** – наиболее тяжелое проявление АФ, сопровождающееся выраженными нарушениями гемодинамики: снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст. или на 30% от исходного уровня [Sampson H.A. et al., 2006], приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах [Хаитов Р.М. и соавт., 2014]. АШ соответствует 3 степени тяжести АФ.

В течении АШ также выделяют несколько степеней тяжести:

- 1) Первая степень тяжести АШ:** гемодинамические нарушения незначительные, АД снижено на 30–40 мм рт.ст. от исходных величин. Начало АШ может сопровождаться появлением предвестников (зуд кожи, сыпь, першение в горле, кашель и др.). Пациент в сознании, может быть возбуждение или вялость, беспокойство, страх смерти и пр. Отмечается чувство жара, шум в ушах, головная боль, сжимающая боль за грудиной. Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, ангиоотек, риноконъюнктивит, кашель и пр.
- 2) Вторая степень тяжести АШ:** гемодинамические нарушения более выражены. Продолжается снижение АД ниже 90–60/40 мм рт.ст. Возможна потеря сознания. У больного может быть чувство беспокойства, страха, ощущение жара, слабость, зуд кожи, крапивница, ангиоотек, симптомы ринита, затруднение глотания,

Таблица 1.4

Оценка тяжести анафилаксии [Sampson H.A. et al., 2006; Vetander M. et al., 2011]

Тяжесть	Кожа	Желудочно-кишечный тракт	Респираторный тракт	Сердечно-сосудистая система	ЦНС
1	Внезапный зуд глаз и носа. Генерализованный зуд, эритема, крапивница, ангиоотек.	Оральный зуд, чувство покалывания во рту, незначительный отек губ, тошнота и/или рвота, умеренные боли в животе.	Заложенность носа и/или ринорея, чувство зуда в горле или удушье, стеснение в груди	Тахикардия (повышение числа сердечных сокращений более чем на 15 уд/мин).	Изменение активности, чувство тревоги, усталость.
2	Симптомы, указанные выше.	Симптомы, указанные выше, и выраженные приступообразные боли в животе, диарея, повторяющаяся рвота.	Симптомы, указанные выше, кашель, дисфония, «лающий» кашель, нарушение глотания, стридор, одышка, приглушенный голос, хрипы.	Симптомы, указанные выше.	Спутанность сознания, страх смерти, сонливость
3	Симптомы, указанные выше.	Симптомы, указанные выше, непроизвольная дефекация.	Симптомы, указанные выше, цианоз или сатурация <92%, остановка дыхания.	Гипотензия и/или коллапс, аритмия, выраженная брадикардия и/или остановка сердца.	Потеря сознания.

осиплость голоса (вплоть до афонии), головокружение, шум в ушах, парестезии, головная боль, боли в животе, в пояснице, в области сердца. При осмотре – кожа бледная, иногда синюшная, одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких. Тоны сердца глухие, тахикардия, тахиаритмия. Может быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

- 3) Третья степень тяжести АШ:** Потеря сознания, АД 60–40/0 мм рт.ст. Нередко судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный.
- 4) Четвертая степень тяжести АШ:** АД не определяется. Тоны сердца и дыхание не прослушиваются.

В педиатрической практике выделение степени тяжести АШ, характера течения и варианта по доминирующей клинической симптоматике достаточно проблематично. Как правило, у детей ориентируются на быстро нарастающую тахикардию, являющуюся первым признаком гипотонии [Simons F.E., et al., 2014; Turner P.J. et al., 2019] и уровень снижения систолического артериального давления, в соответствии с возрастом ребенка. В некоторой степени, только у подростков возможно определить степень тяжести, характер течения и преобладающие симптомы АШ.

В зависимости от характера течения анафилактической реакции выделяют несколько редких форм АФ:

- 1. Бифазная анафилаксия** — это повторное появление симптомов АФ, после их исчезновения, с начала анафилактической реакции, без повторного воздействия аллергена, степень тяжести последующих симптомов обычно не усиливается. Время между начальной реакцией и второй волной может составлять от 1 до 78 часов. По оценкам Ellis A. и соавторов [Ellis A.K., 2010], частота бифазных анафилактических реакций составляет от 1% до 25%, по данным других авторов она возникает в 5–28% всех случаев анафилактических реакций и наиболее часто встречается при ПАФ [Kounis, N.G. et al., 2013.]. Однако, истинная распространенность таких реакций не известна.
- 2. Продленная анафилаксия** — это анафилактическая реакция, продолжающаяся в течение длительного времени (от часов до нескольких суток и, в исключительных случаях, недель) без промежутка исчезновения симптомов, связанных с сердечно-сосудистой и/или дыхательной системой. Распространенность продленной АФ остается неизвестной.

Необходимо отметить, что тяжелая АФ в определенной степени перекликается с, так называемой, **рефрактерной АФ**. Несмотря на то, что до настоящего времени нет общепринятого определения данного термина, он крайне важен как для клинициста, так и исследователя. Под ним понимают АФ (установленную в соответствии с критериями NIAID/FAAN, 2005), при которой сохраняются симптомы, несмотря на введение не менее 2-х доз эпинефрина (у взрослых в дозе не менее 0,3 мг (300 мкг)). Под сохранением симптомов под рефрактерностью понимают отсутствие ожидаемой нормализации клинических проявлений (т.е. быстрое повышение артериального давления, бронходилатация, и т.д.). Случаи рефрактерной АФ редки, и на них приходится приблизительно 3–5% всех случаев анафилактических

реакций [Francuzik W. et al., 2018]. Наряду с рефрактерной АФ дополнительно выделяют **возвратную АФ**, под которой понимают множественные эпизоды анафилактических реакций, возникающие во время определенного времени, при этом они отвечают на терапию эпинефрином [Mullins R.J., 2003]. Представленные дополнительные дефиниции («тяжелая анафилаксия», «рефрактерная анафилаксия») позволяют более прицельно анализировать эффективность терапии, прогноз, клинические симптомы, маркеры и т.д.

Таким образом, в настоящее время происходит унифицирование термина и критериев АФ, что позволит оптимизировать помощь детям с острыми аллергическими реакциями; адекватно оценить эпидемиологические и социально-экономические аспекты, ассоциированные с данной нозологией; разработать оптимальные протоколы терапии и профилактики заболевания.