

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

¹А.П.Рубан, ²А.Е.Гончаров, ³В.Н.Ростовцев

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. П.Бровки, 3, корпус 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

² Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения (РНПЦ МТ),
ул. П.Бровки 7а, 220213, г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена проблеме острых аллергических реакций у детей. Сделан акцент на необходимости совершенствования организации медицинской помощи детям с острыми аллергическими реакциями. Обоснована необходимость разработки и предложен поэтапный алгоритм создания метода прогнозирования и медицинской профилактики тяжелых острых аллергических реакций у детей.

Ключевые слова: дети; острые аллергические реакции; анафилаксия; метод прогнозирования; медицинская профилактика.

Высокая актуальность организации медицинской помощи детям с острыми аллергическими реакциями и, особенно, профилактической помощи требует решения задач прогноза их первичного и вторичного развития. Прогноз острых аллергических реакций (ОАР) и, соответственно, возможности их медицинской профилактики, в первую очередь, тяжелых и системных ОАР (острая крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия), имеет большую социальную значимость и практическую направленность, обусловленную их высокой распространенностью, частым рецидивированием со склонностью к прогрессирующему течению и риском неблагоприятных исходов. Вопросы классификации степени тяжести ОАР, способные привести к единому мнению медицинскую общественность, стали подниматься в 2020г. В 2021г. группа экспертов разработала и предложила новую систему градации ОАР по степени тяжести, позволяющую стандартизировать представление об этих процессах [1]. Однако, предложенная система градации основана только на клинических проявлениях ОАР, что не позволяет проводить первичный прогноз развития указанных реакций и, соответственно, их первичную профилактику. Авторы статьи считают актуальным поиск и выявление, наряду с клинико-анамнестическими маркерами, биомаркеров (лабораторных маркеров) ОАР и их триггеров, поскольку только в поле такой совокупности может быть разрабо-

тан информативный комплекс диагностически значимых признаков манифестации тяжелых ОАР. Указанный информативный комплекс маркеров ляжет в основу прогностической модели индивидуального риска манифестации анафилаксии или ее повторного развития, позволяющей проводить количественную оценку этих рисков. В свою очередь, оценка риска необходима для осуществления качественной персонализированной медицинской профилактики анафилаксии в группе пациентов с выявленным высоким индивидуальным риском. Последним этапом является разработка комплекса профилактических мероприятий, способных стать базисом первичной (выявление групп риска среди детей, ранее перенесших тяжелые ОАР) и вторичной (предотвращение повторных эпизодов) медицинской профилактики анафилаксии.

В Республике Беларусь данные по количеству находящихся на диспансерном учете детей в возрасте 0–17 лет (согласно отчетам внештатных специалистов-аллергологов) фиксируются лишь по 3 аллергическим заболеваниям, так, в 2021г. на учете состояло 19948 детей с бронхиальной астмой, 15436 – с atopическим дерматитом и 8637 – с аллергическим ринитом. Расчетные же показатели распространенности у детей страны в 2021г. бронхиальной астмы составили 10,72 случаев на 1000 детей, atopического дерматита – 8,3‰, аллергического ринита – 4,64‰, что зна-

чительно ниже общемировых данных и может свидетельствовать о гиподиагностике этих нозологических форм. Статистическая отчетность по ОАР в виде оценки их распространенности и первичной заболеваемости не ведется. Сложившаяся ситуация может быть обусловлена тем, что кодирование диагноза, соответствующего ОАР, редко находит отражение в основном диагнозе, присутствие же его в сопутствующем диагнозе не сопровождается последующей регистрацией и репортированием. Редким исключением в этом списке представляется лекарственная гиперчувствительность, зачастую принимающая громкий резонанс в средствах массовой информации. Оформление извещения о нежелательной реакции на лекарственный препарат (доступно для скачивания или заполнения онлайн на сайте РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении») врачом-специалистом любого профиля, столкнувшимся с данной проблемой, приветствуется и настоятельно рекомендуется Министерством здравоохранения.

Поскольку доступные официальные статистические документы Республики Беларусь не содержат разделы с необходимой информацией об общей (распространенности) и/или первичной заболеваемости тяжелыми ОАР, следовательно, можно утверждать об отсутствии статистически достоверных данных. В связи с этим, выявление и регистрация пациентов, перенесших тяжелые ОАР, в том числе, анафилаксию, в специальном регистре представляются целесообразными и необходимыми для проведения персонализированной медицинской профилактики в этой группе пациентов: принятия мер по прекращению контакта с причинно-значимым аллергеном, снижению общей антигенной нагрузки, выдаче рекомендаций по поведенческой установке, обучению пациента и членов семьи действиям при развитии ОАР, информированию о необходимости иметь в ближайшем доступе эпинефрин и т.д.

Как следует из литературных данных, в детской практике наиболее частой причиной ОАР являются пищевые триггеры с различными клиническими проявлениями – от ограниченной острой спонтанной крапивницы до тяжелого варианта анафилаксии [2]. Триггерами анафилаксии пищевые аллергены являются в 84% случаев, что обуславливает необходимость их идентификации с целью последующей элиминации из рациона/окружения пациента. Следует отметить, что в различных странах список наиболее значимых аллергенов пищевой анафилаксии различается [2; 3]. Данный факт подчеркивает важность выявления структуры пи-

щевых триггеров у детей, проживающих на территории Беларуси.

Среди ОАР анафилаксия представляется наиболее сложной, системной и потенциально фатальной реакцией, при этом, ее кожные проявления в виде крапивницы или ангиоотека не всегда присутствуют, что затрудняет постановку диагноза и создает условия для некачественного оказания помощи. Вместе с тем, как показано в систематическом обзоре 2019г. «Глобальная заболеваемость и распространенность анафилаксии у детей в общей популяции», частота анафилаксии у детей варьирует от 1 до 761 случая на 100 тысяч человеко-лет [4]. Крупнейший метаанализ Европейской организации аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), показал, что распространенность анафилаксии в общей детской популяции составила 0,1% с максимальной частотой развития анафилактоических реакций в группе детей младше 4 лет [5]. Согласно данным канадских исследователей, распространенность анафилаксии составляет 1,2% среди детского населения по оценке амбулаторного назначения адреналина с пиком в 5,3% у мальчиков в возрасте 12–17 месяцев [6]. Как продемонстрировано в работе американских коллег, 5% детей с подтвержденной пищевой гиперчувствительностью имеют в анамнезе анафилаксию [7]. В Российской Федерации систематические данные о распространенности анафилаксии отсутствуют. По результатам локального исследования по оценке распространенности симптомов анафилаксии у детей в г.Екатеринбурге, анафилактоические реакции имели место у 1,08% детского населения города [8]. В Республике Беларусь, по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, на 01.01.2021 зарегистрировано 1860610 детей от 0 до 17 лет, из них в г.Минске – 397 тысяч. Основываясь на вышеуказанных данных, расчетная частота анафилаксии различной степени тяжести у детей может составлять по стране от 1860 до 18600 случаев, в г.Минске – от 400 до 4000 случаев. Поэтому важной задачей является выявление, регистрация и создание реестра пациентов, перенесших анафилаксию. С учетом прогностических данных, по нашим оценкам в реестр могут войти не менее 500 детей. Создание данного реестра является основой для персонализированной вторичной профилактики анафилаксии, что представляет собой наиболее действенный метод оказания медицинской помощи для конкретного индивида.

Необходимо подчеркнуть, что диагностика анафилаксии у детей представляет сложную мультидисциплинарную задачу, поскольку в процессе

интерпретации клинической симптоматики необходимо проведение дифференциального диагноза как внутри группы ОАР (анафилаксия, крапивница, ангионевротический отек, острый приступ бронхиальной астмы, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз), так и с другими заболеваниями и состояниями (заболевания кожи и слизистых, органов сердечно-сосудистой, мочевыделительной и дыхательной систем, инфекционная патология, острые отравления, аутоиммунные, врожденные иммунодефицитные состояния, нейропсихические, неврологические, эндокринные заболевания, синдром внезапной младенческой смерти и т.д.), что приводит к трудностям установления диагноза, неверной тактике ведения пациента и, соответственно, отсутствию профилактики повторных эпизодов, которые как правило, уже будут иметь более тяжелое течение.

Клиническая картина анафилаксии может варьировать от легких форм (соответствуют I–II степени анафилаксии), которые преобладают и редко идентифицируются, до крайне тяжелых (соответствуют критериям анафилактического шока или III–IV степени анафилаксии). Кроме того, анафилаксия у детей имеет ряд особенностей, связанных с возрастом и также затрудняющих постановку правильного диагноза. Согласно результатам австралийского исследования, ретроспективный анализ постановки диагноза анафилаксии у педиатрических пациентов в отделениях неотложной помощи с эпизодами системных реакций, соответствующих клиническим критериям анафилаксии, показал, что лишь у 50% пациентов был установлен диагноз анафилаксии, во всех остальных случаях был выставлен альтернативный диагноз [9]. Опасность для пациента при таких обстоятельствах заключается в том, что, поскольку диагноз анафилаксии не выставляется, то пациент не получает патогенетическую терапию (эпинефрин), а только синдромальную (антигистаминные препараты, бронходилататоры, небулизация будесонида и т.д.), не находится под наблюдением регламентированное для анафилаксии время и не получает необходимых рекомендаций по вторичной профилактике анафилаксии, в связи с чем повышается риск неблагоприятного исхода как на этапе оказания помощи, так и на последующих этапах жизни.

Сложности учета анафилаксии также добавляет используемая в настоящий момент МКБ-10, поскольку в ней анафилаксия шифруется в различных рубриках, соответствующих T88.6, T78.0, T78.2, T78.4 «Анафилактический шок», а также ошибочно может быть занесена (в связи с прева-

лированием того или иного синдрома) в рубрики, соответствующие отдельным нозологиям: J45 «Бронхиальная астма», T78.3 «Ангионевротический отек» и L50 «Крапивница» и др. Таким образом, регистрация такой системной ОАР, как анафилаксия, у детей не всегда имеет место, что сказывается на конечной эффективности лечения и медицинской профилактики. В отличие от МКБ-10, в следующей версии, МКБ-11 «Анафилаксия» вынесена уже как отдельная рубрика 4A84, кроме того, в ней будет учитываться степень тяжести анафилаксии (I–IV).

Кроме клинических маркеров ОАР, поиск и выявление биологических маркеров, включение их в построение прогностической модели предрасположенности к манифестации/рецидиву тяжелых реакций являются необходимыми для воплощения задачи персонализированной профилактики. С этой целью целесообразным представляется определение уровней специфических IgE для выявления индивидуального спектра причинно-значимых аллергенов/триггеров. Использование компонентной диагностики позволит дифференцировать истинную сенсибилизацию и сенсибилизацию вследствие перекрестной реактивности, выявить наличие у пациента молекул «высокого» или «низкого» риска ОАР, тем самым, определив истинные триггеры аллергических реакций, что необходимо для четких рекомендаций по устранению контакта с аллергеном. Проведение кожного алерготестирования позволит подтвердить клиническую значимость подозреваемых аллергенов-триггеров (выявленных по результатам оценки уровней специфических IgE к потенциальным аллергенам и/или их отдельным компонентам).

Применение ряда других биомаркеров аллергических реакций также представляется перспективным. Во-первых, повышение уровня триптазы в острофазовом периоде относительно ее базального уровня является ключевым диагностическим критерием анафилаксии. В связи с этим, базовые уровни триптазы, ее показатели сразу после ОАР, а также коэффициент прироста ее уровня, могут войти в информативный комплекс диагностически значимых признаков прогностической модели предрасположенности к манифестации/рецидиву тяжелых ОАР. Требуется также поиск новых биомаркеров. Перспективными видятся оценки уровней фактора агрегации тромбоцитов (РАФ, ФАТ) и его фермента ацетилгидролазы ФАТ (РАФ-АН, ФАТ-АГ) в сыворотке крови, что обосновывается соответственно их повышением и снижением при такой системной ОАР, как анафилаксия. Данный эффект ассоциируют с развитием и сте-

пенью выраженности при анафилаксии кардиоваскулярных реакций. Определение уровня ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) тоже может стать прогностически важным, поскольку у пациентов, склонных к тяжелым ОАР, его базальный уровень снижен, с чем связывают невозможность ответить вазоконстрикцией на гипотензию при развитии анафилаксии.

К наиболее точным методам аллергодиагностики относят базофильный активационный тест (basophil activation test, BAT). Его положительным моментом является то, что он позволяет диагностировать аллергию даже в случае крайне низкого содержания специфических антител класса IgE в крови. Однако, затрудняет использование BAT наличие ряда ограничений в виде потребности применять для анализа только свежую кровь (хранить не более 4–6 часов), а также проводить забор крови не ранее, чем через 2–3 недели после манифестации ОАР (в связи с потреблением базофилов в процессе самой ОАР). Эти ограничения можно обойти с помощью новых диагностических методик, а именно, теста активации тучных клеток (mast cell activation test, MAT). В данном случае техника выполнения теста будет аналогична BAT, но при его постановке используются донорские тучные клетки, дифференцированные из CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток. В результате, для проведения анализа можно использовать замороженную плазму пациента, а забор крови можно делать практически сразу после ОАР, так как отпадает зависимость от уровня содержания базофилов в крови пациента. Если BAT доступен для выполнения при наличии проточного цитометра в любой лаборатории страны [10], то разработка алгоритма постановки MAT и интерпретации его результатов еще предстоит. Метод MAT, несомненно, предоставит новые возможности для диагностики аллергических заболеваний, в том числе, для выявления новых биологических маркеров ОАР.

Заключение. Таким образом, совершенствование организации медицинской помощи детям с ОАР актуально, что обуславливает потребность в разработке метода, позволяющего выявлять предрасположенность к развитию тяжелых ОАР, в первую очередь, анафилаксии, количественно оценивать риск их манифестации/рецидива и, с учетом индивидуального первичного прогноза, проводить первичную профилактику у предрасположенных к ним лиц, а также вторичную профилактику у лиц, уже имевших манифестацию ОАР на основе адресных рекомендаций и назначений.

Литература

1. Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study / T.E.Dribin [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – V.148, Iss.1. – P.173–181. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.003.
2. Food Anaphylaxis: Reported Cases in Russian Federation Children / N.V.Esakova [et al.] // *American Journal of Public Health Research.* – 2015. – V.5. – P.187–191.
3. Epidemiology of Anaphylaxis in Critically Ill Children in the United States and Canada / N.B.Ramsey [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2019. – V.7, Iss.7. – P.2250–2251.
4. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review / Y.Wang [et al.] // *Allergy.* – 2019. – V.74, Iss.6. – P.1063–1080.
5. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A.Muraro [et al.] // *Allergy.* – 2014. – V.69, Iss.8. – P.1008–1025. DOI: 10.1111/all.12429.
6. Simons, F. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis / F.Simons, S.Peterson, C.D.Black // *J Allergy Clin Immunol.* – 2002. – V.110. – P.647–651. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62289-2.
7. Sicherer, S.H. Food allergy / S.H.Sicherer, H.A.Sampson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V.125, Iss.2, Suppl.2. – P.116–125. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028.
8. Лепешкова, Т.С. Анализ распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г.Екатеринбурга / Т.С.Лепешкова // *Российский аллергологический журнал.* – 2021. – Т.18, №2. – С.46–54. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1427>.
9. Thomson, H. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis / H.Thomson, R.Seith, S.Craig // *BMC Pediatr.* – 2018. – V.18, Iss.1. – P.40. DOI: 10.1186/s12887-018-1024-z.
10. Романова, И.В. Тест активации базофилов: технология метода и его применение в клинической практике / И.В.Романова, А.Е.Гончаров // *Иммунопатология, аллергол., инфектол.* – 2018. – №1. – С.26–34.

CURRENT TASKS OF ALLERGOLOGICAL CARE FOR CHILDREN

¹A.P.Ruban, ²A.E.Goncharov, ³V.N.Rostovtsev
¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3, building 3, P.Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, 27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization,

Administration and Management of Health, 7a, P.Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to the problem of acute allergic reactions in children. It emphasizes the necessity to improve organization of medical care for children with acute allergic reactions. The necessity of working out and offering a stepwise algorithm of creating a method of forecasting and medical prophylaxis of severe acute allergic reactions in children has been substantiated.

Keywords: children; acute allergic reactions; anaphylaxis; prognostic method; medical prophylaxis.

Сведения об авторах:

Рубан Анна Петровна, канд. мед. наук, доцент; ГУО «Белорусская медицинская академия

последипломного образования», кафедра педиатрии, доцент; тел.: (+37529) 6401964; e-mail: annaruban7@yandex.ru.

Гончаров Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, доцент; ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», директор.

Ростовцев Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор; ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», лаборатория организационных технологий первичной медицинской помощи, главный научный сотрудник; тел.: (+37517) 2923191; e-mail: vnrost@rambler.ru.