



Анафилаксия и беременность

¹И. В. Василевский, ²А. П. Рубан

¹Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

²Институт биофизики и клеточной инженерии
НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Приводится комплексный анализ проблемы анафилаксии у беременных женщин на основании современных данных литературы. Подчеркивается, что это одна из сложных проблем в практике акушеров-гинекологов, анестезиологов, аллергологов и специалистов других клинических профилей.

Анафилаксия — непредсказуемая системная реакция гиперчувствительности, которая требует особого внимания, когда манифестирует у беременных женщин, поскольку подразумевает потенциальный риск летального исхода как для матери, так и для плода или новорожденного, и может привести к осложнениям у новорожденных, связанным с аноксией мозга и энцефалопатией.

Анафилаксия во время беременности, родов и родоразрешения может быть катастрофической для матери, являясь одной из причин материнской смертности. Детально рассмотрены вопросы иммунопатологии, диагностики, определены фенотипы женщин с риском возникновения анафилаксии; указаны подходы к оптимизации профилактики и лечения анафилаксии у беременных женщин. Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

Ключевые слова: анафилаксия, беременность, иммунопатология, диагностика, фенотипы беременных с риском анафилаксии, профилактика, лечение, практикующие врачи.

Based on modern literature data, a comprehensive analysis of the problem of anaphylaxis in pregnant women is provided. It is emphasized that this is one of the complex problems in the practice of obstetricians and gynecologists, anesthesiologists, allergists and specialists in other clinical profiles.

Anaphylaxis is an unpredictable systemic hypersensitivity reaction that requires special attention when manifested in pregnant women, since it implies a potential risk of death for both the mother and the fetus or newborn and can lead to complications in newborns associated with cerebral anoxia and encephalopathy.

Anaphylaxis during pregnancy, labor and delivery can be catastrophic for the mother, being one of the causes of maternal mortality. The issues of immunopathology and diagnostics are considered in detail, the phenotypes of women with a risk of anaphylaxis are determined; approaches to optimizing the prevention and treatment of anaphylaxis in pregnant women are indicated. The information presented is of great practical importance for practicing physicians.

Key words: anaphylaxis, pregnancy, immunopathology, diagnostics, phenotypes of pregnant women with a risk of anaphylaxis, prevention, treatment, practicing physicians.

Число аллергических заболеваний в мире растет практически в геометрической прогрессии [1]. Анафилаксия — непредсказуемая системная реакция гиперчувствительности, которая представляет высокий риск заболеваемости и смертности матери и плода при возникновении во время беременности [2]. Е. В. Передкова и соавт. указывают, что в настоящее время свыше 20 % беременных имеют аллергическую патологию [3]. Анафилаксия — это генерализованная реакция гиперчувствительности с острым началом после воздействия (от нескольких минут до нескольких часов) провоцирующего фактора [4; 5]. Анафилаксия может возникнуть в любой момент жизненного цикла и требует особого внимания, когда манифестирует у беременных женщин, поскольку подразумевает потенциальный риск летального исхода как для матери, так и для плода или новорожденного, и может привести к осложнениям у новорожденных, связанным с аноксией мозга и энцефалопатией [6]. Анафилаксия во время беременности, родов и родоразрешения может быть катастрофической для матери. По мнению S J. McCall и соавт., анафилаксия во время беременности является одной из причин материнской смертности [7].

Анафилаксия характеризуется опасными для жизни нарушениями со стороны дыхательных путей и/или системы кровообращения, часто с изменениями кожи или слизистых оболочек. Преимущественно анафилаксия возникает, когда аллергены запускают каскад реакций, опосредованный иммуноглобулином E (IgE), вызывая активацию тучных клеток, что приводит к анафилактической реакции [8; 9]. Кроме того, тяжелые гипотензивные реакции могут возникать через неопосредованные IgE механизмы, однако эти реакции встречаются реже [10; 11]. Данных о частоте анафилаксии во время беременности в мировой литературе очень мало. Частота анафилаксии во время беременности оценивается в 1,5—3,8 случая на 100 000 рожениц в зависимости от изучаемой популяции, при этом уровень смертности у женщин с анафилаксией во время беременности составляет 5 % [4; 6]. Антибиотики являются наиболее распространенным триггером [12]. Нет доказательств того, что анафилаксия возникает у плода, но анафилаксия матери может привести к развитию патологических состояний плода, если нарушены перфузия матки и оксигенация матери. Так, существует значительный риск неврологических повреждений плода/новорожденного или смерти даже при благоприятном исходе для матери [13].

Во время беременности материнская иммунная система претерпевает различные изменения. Подавление ответов Т-клеток или изменение клеточно-опосредованного иммунитета приводит к более высокому риску аномального иммунного ответа у беременных женщин. Беременность характеризуется иммунными сдвигами, способствующими толерантности матери и плода, при этом иммунный ответ матери изменяется с воспалительного паттерна цитокинов Th1 на паттерн Th2 [14]. С точки зрения акушерского подхода также важно отметить, что в матке и плаценте присутствует большое количество тучных клеток. При послеродовом исследовании плаценты выявляют массивную дегрануляцию тучных клеток и выраженную вазоконстрикцию пупочных артерий. Гистамин вызывает сокращение сосудов, активируя рецепторы H1, и вторичное расслабление артерий хорионической пластинки плаценты. Поскольку пупочные сосуды не иннервируются, контроль потока зависит от вазоактивных медиаторов, высвобождаемых либо локально, либо из кровообращения [15]. Более того, тучные клетки проявляют повышенную активность при по-

вторных выкидышах, создавая провоспалительную среду, что предполагает новую роль в иммунопатологии.

Иммунологический механизм, опосредованный IgE, включает процесс сенсibilизации с активацией клеток Th2 триггерами с индукцией специфической продукции IgE. Эти молекулы IgE связываются с рецепторами FcεRI на тучных клетках и/или базофилах. Аллергические анафилактические реакции запускаются, когда аллергены попадают в кровоток и активируют сенсibilизированные IgE внесосудистые тучные клетки, вызывая системный немедленный выброс предварительно синтезированных провоспалительных медиаторов. Это определяет сложный внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к дегрануляции и немедленному высвобождению преформированных медиаторов, таких как гистамин и триптаза, карбоксипептидаза А и протеоглики [16]. Активируется каскад фосфолипазы А2, циклооксигеназы, липоксигеназы и фактора активации тромбоцитов (PAF) с последующим высвобождением воспалительных цитокинов и хемокинов. Тирозинкиназа Брутона является важной киназой для передачи сигналов через высокоаффинный рецептор FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов; активированный каскад сигналов вызывает высвобождение многочисленных аллергических медиаторов, включая гистамин, простагландины, лейкотриены и цитокины, ответственные за появление признаков и симптомов анафилаксии [17].

Иммунологический сдвиг Th2 во время беременности, подобно аллергическим реакциям, вызывает увеличение продукции специфических цитокинов IL-4, IL-5, IL-6 и IL-13, которые способствуют расширению В-клеток и переключению класса антител. Во время беременности повышается содержание общего сывороточного IgE и IL-4, цитокина, который стимулирует дальнейшее увеличение уровня IgE. Система «мать — плод» отвечает за иммунологическую защиту и аллерген-опосредованные ответы. Иммунные ответы на ранних сроках беременности отличаются от таковых на средних и поздних сроках беременности. Что еще более важно для практических врачей, это факт, согласно которому клеточный иммунологический дисбаланс децидуальной иммунной системы с преобладанием Т-клеток и дендритных клеток связан с рецидивирующими спонтанными абортami, преэклампсией, преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития и инфекцией [18]. Более высокие уровни гистамина и IL-4 были зарегистрированы в сыворотке пациентов с тяжелой анафилаксией, что указывает на то, что эти молекулы могут быть вовлечены в характеристику фенотипа тяжелого течения заболевания. IL-4 усиливает эндотелиальную дисфункцию, вызванную IgE и гистамином, экстравазацию жидкости и тяжесть анафилаксии [19].

Большинство случаев анафилаксии у людей опосредованы IgE. Однако появляется все больше публикаций, подтверждающих прямую стимуляцию дегрануляции тучных клеток, включая активацию связанного с Mas рецептора, связанного с G-белком MRGPRX2, участие IgG и комплемента и другие не-IgE-опосредованные механизмы анафилаксии для определенных триггеров [19; 20]. Хотя периваскулярные макрофаги способны к медленному трансэндотелиальному отбору проб после воздействия антигенов, переносимых кровью, они быстро адсорбируются ламеллиподиями CD301b⁺ периваскулярных дендритных клеток, которые проникают через эндотелиальную стенку в сосуды. Такие клетки спонтанно сбрасывают связанные с антигеном микровезикулы (генерируемые вакуолярным белком VPS4) в соседние тучные клетки, несущие IgE, в периваскулярной

области, последние энергично дегранулируют и вызывают анафилаксию [21]. Во время беременности резко возрастают концентрации эстрогена и прогестерона, которые считаются иммуномодулирующими гормонами. Прогестерон способствует активизации Th2 за счет ингибирования Th1, продукции цитокинов, индукции Th2 и IL-10. Плацента защищает плод от анафилактических реакций матери, так как не пропускает антитела IgE высокой молекулярной массы. Кроме того, высокая активность диаминооксидазы (ДАО) децидуальной оболочки плаценты катализирует оксидное дезаминирование гистамина и других аминов, высвобождающихся в процессе анафилаксии [22].

С позиций клинко-диагностического подхода имеется настоятельная необходимость выявления пациентов с потенциальными фенотипами (клиническими вариантами), которые подвержены риску развития анафилаксии и которым максимально должно быть оказано внимание в плане проведения профилактических мер различными специалистами [23]. А. А. Simionescu и соавт. указывают, что анафилактические реакции во время беременности могут варьировать от субъективных кожных симптомов до анафилаксии и летального анафилактического шока [24]. Исходы для плода и матери непредсказуемы. При анализе литературы по клиническим случаям анафилаксии у беременных указанные авторы сообщают, что из 47 наблюдаемых пациенток 36,2 % были в возрасте 31—35 лет, а в 74,5 % случаев анафилаксия возникла в основном во время кесарева сечения. Точная диагностика с действительными и надежными показателями исхода была зарегистрирована в 71,7 % случаев. У наблюдаемых женщин с анафилаксией, у которых удалось выявить причинно-значимые аллергены, последние были представлены следующим образом. Выявлено 22 аллергена: антибиотики (пенициллины и цефалоспорины), анестетики (суксаметоний, мепивакаин), латекс, окситоцин, сахарозное железо, ламинария, мизопростол, резина из катетера Фолея, оральный фитоменадион, ранитидин, ромашка, укусы муравья. В своем сообщении авторы констатируют 2 случая материнской смерти, связанные с латексом и внутривенным введением комплексных препаратов железа с сахарозой, а у 6 новорожденных развились неврологические нарушения, возникшие в связи с применением антибиотиков у рожениц [24]. Было зарегистрировано 11 случаев анафилаксии с развитием молниеносного сердечно-сосудистого шока и 3 случая остановки сердца у матери. Были обратимы 2 случая после наружного массажа сердца и электрокардиостимуляции. Зарегистрированы две материнские смерти из-за анафилаксии, одна из них была связана с латексом, что привело к синдрому внутрисосудистого свертывания, а вторая произошла после введения железосодержащего комплекса с сахарозой.

Клиника анафилаксии может быть недооценена акушерами-гинекологами, поскольку нет последовательно очевидных признаков и симптомов, указывающих на стабилизацию состояния или ухудшение статуса, способного привести к фатальному исходу. Тяжелые формы анафилаксии во время беременности и родов трудно отличить от угрожаемой гипотензии из-за эпидуральной анестезии, кардиопульмонального дистресса, эмболии амниотической жидкостью или отслойки плаценты. Симптомы анафилактического шока могут также включать едва заметные признаки, характерные для беременности, такие как боль в пояснице, зуд вульвы и влагалища, дистресс плода или преждевременные роды [25]. Имеются указания на то, что болезненные сокращения матки могут быть формой анафилактического шока как у беременных, так и у небеременных женщин, но это проявление врачами не часто ассоциируется с анафилаксией [26]. В течение первого триместра беременности наи-

более частые причины анафилаксии те же, что и у небеременных женщин (пища, лекарства) [8]. Однако во втором и третьем триместрах антибиотики, в частности бета-лактамы, являются наиболее частой причиной анафилаксии. Они используются для профилактики инфекции во время кесарева сечения и для лечения стрептококковых инфекций [27]. Европейское многоцентровое исследование анафилактического шока у 63 беременных женщин в 2012—2015 гг. выявило большую долю анафилаксии во время кесарева сечения и после введения антибиотиков и анестетиков [6; 7], что соответствует распределению случаев, описанных в литературе. В частности, две трети анафилактических реакций во время беременности были связаны с кесаревым сечением. У тех, кому было сделано кесарево сечение, риск анафилактической реакции был почти в четыре раза выше, чем у тех, кому его не делали (коэффициент риска — 3,8; 95 % ДИ (3,1—4,8)) [22]. Таким образом, кесарево сечение и положительный аллергологический анамнез позволяют идентифицировать фенотип женщин с большим риском развития анафилаксии.

Многоплодная беременность также может рассматриваться как фактор риска анафилаксии. При четком установлении этих кофакторов можно идентифицировать фенотип с риском анафилаксии во время беременности, представленный беременной женщиной во втором или третьем триместре с анамнезом многоплодной беременности/кесарева сечения, ранее имевшей место анафилаксии и/или аллергической реакции на лекарства без обследования на аллергию, с дополнительными факторами риска аллергии на натуральный каучуковый латекс и с показаниями к повторному кесареву сечению. Если анафилаксия произошла во время родов, извлечение плода должно быть проведено как можно скорее [28].

Дефицит железа является распространенным явлением во время беременности и может увеличить риск послеродового кровотечения и послеродового сепсиса. Руководства рекомендуют пероральную терапию железом из-за возможности развития анафилактических реакций на парентеральные формы железа; осторожная же внутривенная терапия железом показана при абсолютном несоблюдении или непереносимости пероральной терапии железом, доказанной мальабсорбции или когда требуется быстрое повышение содержания гемоглобина [29]. Описаны случаи анафилаксии, связанной с внутривенной терапией железом, закончившихся материнской смертью [24].

Диагностика анафилаксии во время беременности аналогична таковой у небеременных пациенток и основывается на тщательном анамнезе и физическом обследовании. Она подразумевает в первую очередь клинические критерии и действительна даже если результаты лабораторных тестов находятся в пределах нормы, например уровни сывороточной β -триптазы [27]. Положительные результаты кожных проб или повышенные уровни сывороточных специфических IgE к потенциальным провоцирующим аллергенам подтверждают сенсibilизацию, но не подтверждают диагноз анафилаксии, поскольку среди населения в целом распространена бессимптомная субклиническая сенсibilизация к ряду аллергенов.

Необходимы целенаправленные действия и маркеры принятия решений для дальнейшей оценки этой группы высокого риска на основе многоцентрового реального клинического опыта. Для определения риска анафилаксии у беременных необходимо использовать клинические критерии, предложенные в рекомендациях Всемирной организации по аллергии (WAO) и Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) [4; 30; 31].

Критерии WAO (2020)

Анафилаксия весьма вероятна, когда имеет место любой из следующих двух критериев.

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистых оболочек или и того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка и язычка) и по крайней мере одно из следующих проявлений:

- нарушение дыхания (например, одышка, хрипы — бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ), гипоксемия);
- снижение артериального давления (АД) или сопутствующие симптомы дисфункции конечных органов (например, гипотония (коллапс), обморок, недержание мочи);
- тяжелые желудочно-кишечные симптомы (например, сильная спазматическая боль в животе, повторяющаяся рвота), особенно после воздействия непищевых аллергенов.

2. Острое начало гипотонии или бронхоспазма или поражение гортани после воздействия известного или весьма вероятного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов), даже при отсутствии типичных кожных проявлений, исключая симптомы со стороны нижних дыхательных путей, вызванные распространенными ингаляционными аллергенами или пищевыми аллергенами, которые, как считается, вызывают «ингаляционную» реакцию при отсутствии приема внутрь.

Критерии NIAID (2006)

Анафилаксия весьма вероятна, если имеет место хотя бы один из следующих трех критериев.

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистых оболочек или и того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или покраснение и отек губ, языка и язычка) и по крайней мере одно из следующих проявлений:

- нарушение дыхания (например, одышка, хрипы — бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ и гипоксемия);
- снижение АД или сопутствующие симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония/коллапс, обмороки и недержание мочи).

2. Два или более из следующих симптомов, которые возникают быстро после воздействия вероятного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов):

- поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд, покраснение и опухание губ, языка и язычка);
- нарушение дыхания (например, одышка, хрипы — бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ и гипоксемия);
- снижение АД или сопутствующие симптомы (например, гипотония/коллапс, обмороки и недержание мочи);
- постоянные желудочно-кишечные симптомы (например, схваткообразные боли в животе, рвота).

3. Снижение АД после воздействия известного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов):

- младенцы и дети: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста) или снижение систолического АД более чем на 30 %;

— взрослые: систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30 % от исходного уровня у данного человека.

Нет убедительных доказательств того, что анафилаксия возникает у плода, поскольку специфические материнские антитела IgE не передаются через плаценту [32]. Тем не менее развивающаяся центральная нервная система плода страдает преимущественно за счет системных процессов, происходящих в материнском организме [33]. Как сообщается в литературе, материнская гиповолемия, гипоксия, гипоперфузия матки, вазоконстрикция пупочных сосудов и периферическая вазодилатация плода, вызванные гистамином, могут привести к нарушению фетальной регуляции мозгового кровотока и вызвать серьезные неврологические повреждения [27]. Литературные источники указывают на то, что величина и продолжительность материнской гипотензии определяют степень повреждения, в то время как зрелость плода, возможно, влияет на зону повреждения нервной системы. Первичными участками, пораженными у доношенных новорожденных, часто являются базальные ганглии и таламус. Напротив, у недоношенных детей тяжелая гипотония приводит к инфаркту глубокого серого вещества, ствола мозга и мозжечка [33]. Еще одной проблемой, влияющей на ведение и исход, является двухфазная реакция анафилаксии, которая может возникнуть у 20 % пациенток в первые 72 ч [27]. По этой причине непрерывный мониторинг плода в течение 24—72 ч после анафилаксии у матери имеет решающее значение для выявления ранних признаков дистресса плода.

Клинические признаки анафилаксии должны быть подтверждены лабораторными тестами во время их проявлений, определением биомаркеров, включая изучение уровней триптазы в сыворотке крови, выявление IgE-специфических аллергенов или положительного теста активации базофилов (Basophil Activation Test — BAT), кожных прик-тестов или оценку общего IgE через некоторое время после клинической манифестации [24]. Биомаркеры — это индикаторы биологических или патогенных процессов или реакций на воздействие либо вмешательство, которые обладают свойствами, позволяющими проводить их объективные измерения в биологических образцах [34]. Идеальный биомаркер для анафилаксии пока не обнаружен, но он должен быть высокоспецифичным, чувствительным, предиктивным, с хорошей стабильностью *in vivo* и *in vitro*, быстрым и простым для оценки, неинвазивным и недорогим [35; 36]. Определение уровня триптазы в сыворотке крови не полностью удовлетворяет целям дифференциальной диагностики, так как нормальный общий уровень триптазы не может быть использован для опровержения диагноза анафилаксии во время беременности. У некоторых пациентов с анафилаксией, например с пищевой анафилаксией или с нормотензией, повышения сывороточной триптазы обычно не происходит. Триптаза является наиболее распространенным ферментом тучных клеток. Зрелая β -триптаза хранится в гранулах тучных клеток и высвобождается при активации при анафилаксии, тогда как α - и β -протриптазы конститутивно секретируются тучными клетками. Общая триптаза состоит из незрелой мономерной изоформы (постоянно, но слабо высвобождаемой в сыворотку тучными клетками) и гетеротетрамерной зрелой изоформы (внезапно и быстро высвобождаемой при дегрануляции тучных клеток). Повышенные базовые уровни общей триптазы редко обнаруживаются при следующих заболеваниях: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы, миелоидные варианты гиперэозинофильного синдрома, особенно те, которые связаны с мутацией тромбоцитарного рецептора фактора роста α (FIP1L1-PDGFR α), гаплонедостаточность GATA-2, тяжелая почечная недостаточность, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе [2].

Другими кандидатами на роль биомаркеров являются связанные с тучными клетками и базофилами липидные и воспалительные цитокины (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Биомаркеры анафилаксии при беременности (адаптировано по [37])

Биомаркеры	Роль в диагностике	Предикция серьезности	Риск анафилаксии
Триптаза как подтвержденный биомаркер активации тучных клеток	Да	Да	Да
Другие кандидаты в биомаркеры, связанные с тучными клетками/базофилами: — гистамин — химаза — карбоксипептидаза А3	Да Да Да	Да Нет Нет	Нет Неизвестно Неизвестно
Другие потенциальные биомаркеры липидного происхождения: — PAF — простагландин PGD2 — лейкотриен LTE4	Нет Нет Нет	Да Да Да	Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Другие потенциальные биомаркеры — провоспалительные цитокины: — IL-6 — IL-10	Да Нет	Да Да	Неизвестно Неизвестно

П р и м е ч а н и е: «Да» — роль известна; «Нет» — роль не продемонстрирована; «Неизвестно» — на данный момент информация отсутствует.

Во время острой анафилаксии уровень триптазы в сыворотке крови повышается с 15 мин до 3 ч или даже дольше после появления симптомов; ее уровень достигает пика между 1 и 2 ч после появления симптомов, но примерно у 35—40 % пациентов острофазовый уровень остается менее 11,4 мкг/л [38]. Требуется определение базового уровня триптазы для расчета коэффициента его повышения по специальной формуле. Существует не так много сообщений о случаях анафилаксии во время беременности, в которых были проведены измерения сывороточной триптазы или других биомаркеров. Повышенные уровни триптазы также были зарегистрированы при эмболии амниотической жидкостью (ЭАЖ) [39]. ЭАЖ является важной причиной острого сердечно-сосудистого коллапса во время беременности и может быть клинически трудно отличима от анафилаксии. Предлагаемые критерии синдрома ЭАЖ включают один или несколько клинических признаков внезапного сердечно-сосудистого коллапса, респираторного дистресса или диссеминированного внутрисосудистого свертывания во время беременности и отсутствие других медицинских объяснений клинического течения. Подводя итог, можно сказать, что общая сывороточная триптаза по-прежнему остается лучшим современным биомаркером для подтверждения диагноза анафилаксии, повышенные уровни также были зарегистрированы при ЭАЖ, и существует необходимость в дальнейшей оценке других биомаркеров при этих опасных для жизни состояниях [38; 40].

Гистамин является классическим биомаркером активации тучных клеток и базофилов. При анафилаксии плазменный гистамин достигает пика в течение 5—10 мин после появления симптомов и снижается до исходного уровня в течение 30 мин вследствие быстрого метаболизма ДАО и N-метилтрансферазой. Важными недостатками этого биомаркера яв-

ляются его короткий период полураспада (менее 15 мин, приблизительно 2—3 мин) и плохая стабильность *ex vivo*, образцы сыворотки необходимо быстро замораживать. N-метилгистамин, стабильный конечный продукт гистамина, легче поддающийся количественному определению, можно измерить в моче с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), его уровни сильно коррелируют с гистамином в плазме крови. При неосложненной беременности баланс между гистамином и его деградацией ферментом ДАО, по-видимому, имеет решающее значение. Активность ДАО, в основном вырабатываемой плацентой, увеличивается во время нормальной беременности до 1000 раз и предотвращает избыточный доступ гистамина в кровь плода. Поэтому гистамин в плазме крови матери обычно не увеличивается в случае анафилаксии. ДАО также присутствует в амниотической жидкости. При неосложненной беременности концентрация ДАО повышается в сыворотке крови новорожденного при рождении и не снижается в течение 1 нед. Единственные данные о концентрации гистамина в плазме крови у нормального новорожденного связаны с пуповинной кровью, и по результатам определения она составила 1,8 нг/мл [15].

Химаза и карбоксипептидаза А3 наряду с триптазой являются предварительно сформированными медиаторами анафилаксии, высвобождаемыми активированными тучными клетками. Химаза представляет собой сериновую протеазу из их секреторных гранул, потенциально стабильную в сыворотке, с потенциалом в качестве биомаркера анафилаксии, ее концентрация остается высокой по крайней мере в течение 24 ч после начала реакции. Уровни химазы при анафилаксии не коррелируют с уровнями триптазы тучных клеток, но коррелируют с уровнями карбоксипептидазы и дипептидилпептидазы-1 (DPP1). DPP1, также известная как катепсин С, экспрессируется многочисленными типами клеток, включая как тучные клетки, так и базофилы. Карбоксипептидаза А3, обнаруживаемая в сыворотке крови и слюне, также имеет более длительный период полураспада, чем триптаза, что является потенциальным преимуществом, если время взятия пробы составляет более 2 ч от начала симптомов и в случаях, когда уровень триптазы тучных клеток не повышен. Уровни карбоксипептидазы А3 были повышены (более 14 нг/мл) в сыворотке крови у пациентов с клиническим диагнозом анафилаксии в сравнении со здоровыми индивидуумами. Тем не менее использование сывороточной химазы и карбоксипептидазы А3 в качестве биомаркеров анафилаксии в реальной врачебной практике является проблематичным [38].

Фактор активации тромбоцитов (PAF) является мощным медиатором, полученным из фосфолипидов, участвующим в агрегации тромбоцитов и секретиремым тучными клетками, моноцитами и тканевыми макрофагами. В нескольких отчетах при анафилаксии у человека оценивались концентрации PAF или фермента, ответственного за его быструю деградацию, ацетилгидролазы тромбоцитарного активирующего фактора (PAF-AH), и было обнаружено повышение уровня циркулирующего PAF с активностью PAF-AH, обратно коррелирующей с тяжестью реакции. На наш взгляд, использование данного биомаркера анафилаксии может быть перспективным, поскольку он отвечает за способность стенки сосудов пропотевать плазму/плазморрагии и приводить к развитию крапивницы/ангиоотеков [41].

В идеале диагноз нарушения активации тучных клеток должен быть поставлен до беременности, и все врачи, наблюдающие за подобными женщинами, должны знать, как быстро распознать и лечить анафилактические проявления и проводить лечение. Следует заметить, что широкое распространение в Европе лабораторных измерений сывороточной триптазы произошло только в начале 2000-х гг. Аналогично синдром активации тучных

клеток (MCAS) не был практически широко признан и не определялся до 2010 г. Упомянутые выше факторы риска представлены в ограниченных источниках литературы, свидетельствуя о недостаточном применении их для определения фенотипа беременной женщины с угрозой развития анафилаксии.

А. А. Simionescu и соавт., подводя итоги анализа литературных данных по возможным биомаркерам анафилаксии при беременности, представили следующие потенциальные биомаркеры анафилаксии в акушерстве, полезные в условиях оказания неотложной помощи (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Кандидатные биомаркеры с потенциальной применимостью в диагностике анафилаксии в акушерской практике (адаптировано по [2])

Кандидатный биомаркер	Метод обнаружения	Комментарии
Гистамин сыворотки/плазмы крови	ИФА	Короткий период полураспада
Сывороточная/слюнная карбоксипептидаза A3	ИФА	Период полураспада дольше, чем у триптазы
Сывороточный хемокиновый лиганд CCL2	ИФА — «сэндвич»	Гликозилирование влияет на период полураспада
Сывороточный IL-6	ИФА — «сэндвич»	Воспалительный цитокин

Диагностика лекарственной аллергии является важнейшим практическим условием в реальной врачебной обстановке. В целом беременность считается относительным противопоказанием для проведения аллергических тестов [42]. Показание ограничивается случаями, в которых использование медикамента абсолютно необходимо без каких-либо альтернатив [43]. Это случай предполагаемой аллергии на местные анестетики [28]. Чтобы минимизировать риски как для матери, так и для плода, следует провести аллергологическое обследование на ранних сроках беременности. Рекомендуется регулярное наблюдение во время периодических дородовых визитов с конкретным вопросом о любых замеченных признаках реакции на латекс во время осмотра или при случайных контактах, поскольку второй по частоте причиной анафилаксии во время беременности является натуральный каучуковый латекс, вероятно, из-за частого контакта беременных женщин с латексными перчатками во время гинекологических и/или акушерских процедур. Аллергия на латекс упоминается как реальный фактор риска анафилаксии во время беременности. Клинические реакции аллергии на латекс обычно возникают менее чем через 1 ч после контакта [28].

Во время спонтанных родов наиболее частыми триггерами анафилаксии являются анестетики. Вторую позицию как причинно-значимые аллергены занимают антибиотики [6]. Местные анестетики используют во время спонтанных родов для уменьшения боли у матери в качестве основных компонентов эпидуральной/спинальной анестезии [44]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что частота подтвержденной аллергии, вызванной местными анестетиками, составляет около 1 % [45]. Во время кесарева сечения под местной анестезией частота причинных факторов анафилаксии относительно равномерно распределена между антибиотиками и натуральным латексом. При кесаревом сечении под общим наркозом основными причинно-значимыми аллергенами являются миорелаксанты [22].

Лечение анафилактического шока начинается с быстрого прекращения введения лекарственного препарата, вызвавшего его, использования эпинефрина, воздействия на пациента для предотвращения гипоксии путем введения 100 % кислорода, респираторной поддержки, управления гипотензией путем введения большого объема жидкостей, а также кортикостероидов [46; 47]. При этом рекомендовано расположить беременную женщину в положении лежа на левом боку, чтобы способствовать притоку крови к сердцу и плоду [48]. Данные литературы свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход анафилаксии в общей популяции связан с поздним введением эпинефрина. Тем не менее следует указать, что эпинефрин, вводимый внутримышечно в качестве антигипотензивного средства при гипотензии у матерей после спинальной анестезии, является спорным выбором в схеме лечения в случаях анафилактического шока во время беременности [49]. С позиций клинической фармакологии это мощный симпатомиметик, который влияет как на альфа-, так и на бета-адренорецепторы. Положительные инотропные и хронотропные эффекты вызывают повышение артериального давления, но и вызывают неблагоприятные побочные проявления. У женщин наиболее распространенными побочными эффектами являются аритмии, инфаркт миокарда и внутричерепное кровоизлияние [50]. При этом констатированы также неблагоприятные эффекты для плода, вызванные в основном сужением сосудов матки, что предрасполагает плод к гипоксии. Неблагоприятные эффекты, вызванные использованием эпинефрина для лечения анафилактического шока у беременных женщин, впервые были зарегистрированы, по данным литературы, в 1984 г. У новорожденного затем наблюдались тяжелые неврологические расстройства, что продемонстрировало риск катехоламинов для плода. На основании этих результатов в качестве замены эпинефрина во время беременности предлагался эфедрин из-за его преобладающего бета-адренергического эффекта, приводящего к более слабой маточной вазоконстрикции. Однако использование эпинефрина в реальной врачебной практике остается препаратом первой линии из-за его более сильного эффекта, с более быстрым разрешением материнской артериальной гипотензии, что в конечном итоге приводит к улучшению маточно-плацентарного кровообращения [51].

Любой агент, который может вызвать анафилаксию в небеременном состоянии, может потенциально вызвать ее у восприимчивых беременных женщин. В течение первого, второго и третьего триместров потенциальные триггеры аналогичны таковым у небеременных женщин. Во время родов анафилаксия обычно вызывается ятрогенными вмешательствами, такими как окситоцин, или, что более распространено, противомикробным препаратом, таким как пенициллин или цефалоспорины, который вводят матери для профилактики неонатальной гемолитической стрептококковой инфекции группы В [48].

Септический шок, тромботические события и коагулопатии, вызванные такими состояниями, как эмболия амниотической жидкостью и отслойка плаценты, могут проявляться аналогично анафилаксии через сердечно-сосудистые нарушения и остановку сердца [22]. S. J. McCall и соавт. в своем исследовании выявили три фактора, которые увеличивали вероятность анафилаксии во время беременности: 1) кесарево сечение (скорректированное ОШ — 4,19; 95 % ДИ (3,28—5,35)) по сравнению с родами без кесарева сечения; 2) положительный аллергологический анамнез (ОШ — 4,05; 95 % ДИ (2,64—6,23)) по сравнению с лицами, у которых отсутствовали в анамнезе аллергические реакции; 3) принадлежность к темнокожим этническим группам (ОШ — 1,57; 95 % ДИ (1,15—2,15)) в сравнении с другими расами [22].

Повышенный индекс резистентности пупочных и мозговых артерий (RI) является еще одним показателем неблагоприятного исхода. Длительная асфиксия с последующим развитием кровоизлияния или диффузного отека мозга вызывает потерю прямого диастолического потока, что приводит к увеличению RI [52]. Наличие глиоза и селективного нейронального некроза, описанных при патологическом неонатальном обследовании, позволяет оценить дату травмы (10—15 дней после гипоксического повреждения). Повреждения центральной нервной системы были вторичными по отношению к описанному тяжелому эпизоду материнской анафилаксии. Существуют разногласия относительно наилучшего времени и способа родоразрешения после анафилаксии во время беременности. Ввиду неадекватной реанимации матери немедленное кесарево сечение может обеспечить лучший исход для новорожденного [47]. Постоянная бдительность, достаточные знания и высокая степень настороженности имеют важное значение для быстрой диагностики и лечения. Весьма желателен консенсус относительно лечения анафилаксии во время беременности. С. Р. Chao и соавт. констатируют, что стабилизация состояния матери в отделении неотложной помощи с помощью жидкостей, антигистаминных препаратов и кортикостероидов без эпинефрина является недостаточной для предотвращения повреждения мозга плода и окончательного разрешения исходов анафилактической реакции у беременных женщин [52].

Собственное наблюдение

На приеме у аллерголога — женщина 28 лет.

Жалобы: был эпизод анафилаксии на сроке беременности 38 нед. на цефалоспорин, предположительно цефотаксим. Анамнез заболевания: со слов пациентки на 38-й нед. беременности по поводу гестационного пиелонефрита был введен внутривенно цефалоспорин (предположительно цефотаксим); имели место тотальная крапивница, отек лица и шеи, падение артериального давления до 50/30 мм рт. ст., нарушение дыхания (затруднен вдох), сильные боли в животе, рвота, понос, потеря сознания. В качестве терапии двукратно вводили эпинефрин, однократно — преднизолон. Экстренно проведено кесарево сечение; родильница провела в отделении реанимации 3 дня. Ребенок родился с гипоксическим поражением головного мозга, длительно находился на втором этапе выхаживания. В настоящее время ребенок наблюдается у невролога по поводу наличия последствий перинатальной энцефалопатии. В представленном эпикризе из клиники диагноз звучит как «аллергическая реакция по типу отека Квинке», применяемые лекарственные средства не обозначены. Медикаментозной аллергии ранее не было, хронические аллергические заболевания и острые аллергические реакции ранее отрицает.

Данные объективного обследования на момент консультации: без особенностей.

Заключение аллерголога: лекарственная гиперчувствительность на цефалоспорин (предположительно цефотаксим) от 28.06.2024 в виде острой анафилактической реакции 5-й степени тяжести (анафилактический шок — кардиоваскулярные, кожно-слизистые, неврологические, респираторные, гастроинтестинальные симптомы). Нозологическая форма по МКБ: T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное лекарственное средство.

Рекомендовано: провести БАТ на цефалоспориновую группу, левофлоксацин и амоксициллин. Уточнить в клинике, какой именно антибактериальный препарат вводился. После выяснения — запрет на применение данного препарата пожизненно. При положительном тесте аналогично запрет на применение данных лекарственных препаратов. При

необходимости антибактериальной терапии наиболее безопасные антибактериальные препараты — макролиды, возможно также применение фторхинолонов. При развитии нежелательной реакции на другие лекарственные препараты оценить симптоматику со стороны различных органов и систем, измерить АД и частоту сердечных сокращений. Препарат выбора для купирования возможной повторной реакции — эпинефрин. При развитии выраженной аллергической реакции — вызов бригады скорой медицинской помощи. Вне доступа бригады — иметь при себе лекарственные средства: эпинефрин, оптимально EpiPen (вводить в наружно-латеральную область середины бедра 0,5 мл, при необходимости повторить через 5—10 мин), преднизолон (внутримышечно 90 мг 2 раза в день 2—3 дня), хлоропирамин (внутримышечно 2 мл 2 раза в день 2—3 дня). Приобрести дозированный аэрозольный ингалятор с сальбутамолом. При развитии отека гортани — ингаляция будесонида 2,0/доза, повторить через 10 мин до 3 раз. Выписан рецепт на эпинефрин.

Выполнен БАТ: результат — положительный на цефтриаксон и цефуроксин.

Анализируя представленный клинический случай, следует указать на тот факт, что при развитии анафилаксии, особенно если потребовалось пребывание беременной женщины в отделении реанимации, диагноз должен быть правильно обозначен в эпикризе, чтобы в дальнейшем к пациентке могли быть применены персонализированные профилактические меры и соответствующее аллергообследование. В нашем случае женщина сама обратилась к аллергологу, чтобы выяснить причину произошедшего и уточнить диагноз.

В заключение приведенной обзорной информации следует подчеркнуть, что анафилаксия — редкое состояние во время беременности. Чаще всего триггерами являются лекарственные препараты. Анафилаксия у беременной женщины может привести к значительной заболеваемости плода и даже к смертности, если нарушены перфузия матки и оксигенация матери. Значительный риск неврологических повреждений или смерти новорожденного может возникнуть даже при благоприятном клиническом исходе у матери [53]. Анафилаксия во время беременности, по данным литературы, может быть причиной материнской смертности [7]. Оказывая помощь при анафилаксии, следует помнить, что речь идет о спасении жизни двух пациентов — матери и плода. Критическим фактором является скорость оказания медицинской помощи. Помощь беременной женщине при анафилаксии оказывают в соответствии с клиническими рекомендациями по анафилаксии и анафилактическому шоку, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь [54], с учетом основополагающих принципов клинической фармакологии [55].

Литература

1. Гуцин, И. С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия : монография / И. С. Гуцин, О. М. Курбачева. — М. : Фармарус Принт Медиа, 2010. — 227 с.
2. Simionescu, A. A. State-of-the-Art on Biomarkers for Anaphylaxis in Ob-stetrics / A. A. Simionescu, A. M. A. Stanescu, F.-D. Popescu // *Life (Basel)*. — 2021. — Vol. 11, № 9. — P. 870.
3. Передкова, Е. В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний / Е. В. Передкова, О. В. Себекина // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15, № 37. — С. 18—26.

4. World Organization Anaphylaxis Guidance 2020 / V. Cardona, I. J. Ansotegui, M. Ebisawa [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. — 2020. — Vol. 13. — DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
5. Anaphylaxis // *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. — URL: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/anaphylaxis> (date of access: 11.04.2021).
6. The incidence, characteristics, management and outcomes of anaphylaxis in pregnancy : a population-based descriptive study / S. J. McCall, K. J. Bunch, P. Brocklehurst [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. — 2018. — Vol. 125, № 8. — P. 965—971.
7. Anaphylaxis in pregnancy: a population-based multinational European study / S. J. McCall, M.-P. Bonnet, O. Ayas [et al.] // *Anaesthesia*. — 2020. — Vol. 75. — P. 1469—1475.
8. Simons, F. E. R. Anaphylaxis during pregnancy / F. E. R. Simons, M. Schatz // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2012. — Vol. 130. — P. 597—606.
9. Анафилактический шок / Н. И. Ильина, И. Б. Заболотских, Н. Г. Астафьева [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. — 2024. — № 2. — С. 7—20.
10. Василевский, И. В. Синдром активации тучных клеток: возможности фармакотерапии / И. В. Василевский // *Здравоохранение. Healthcare*. — 2023. — № 12. — С. 24—35.
11. Non-IgE-mediated food hypersensitivity / L. Connors, A. O'Keefe, L. Rosenfield [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. — 2018. — Vol. 14. — P. 56.
12. Sengupta, A. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death / A. Sengupta, J. K. Kohli // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. — 2008. — Vol. 34. — P. 252—254.
13. Schatz, M. Anaphylaxis in pregnant and breastfeeding women / M. Schatz, E. Simons, M. Dombrowski ; D. S. Basow, ed. — UpToDate Waltham, MA, USA, 2012.
14. Yang, F. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface / F. Yang, Q. Zheng, L. Jin // *Frontiers in Immunology*. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fimmu.2019.02317. eCollection 2019.
15. Sleth, J. Anaphylaxis in late pregnancy: Plasma concentrations of histamine, tryptase and IgE in the neonate / J. Sleth // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. — 2018. — Vol. 36. — P. 138—139.
16. Galli, S. J. IgE and mast cells in allergic disease / S. J. Galli, M. Tsai // *Nature Medicine*. — 2012. — Vol. 18. — P. 693—704.
17. Dispenza, M. C. The Use of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors to Treat Allergic Disorders / M. C. Dispenza // *Current Treatment Options in Allergy*. — 2021. — Vol. 1. — P. 1—13.
18. Pregnancy, but not the allergic status, influences spontaneous and induced interleukin-16 (IL-16), IL-6, IL-10 and IL-12 responses / P. Amoudruz, J. T. Minang, Y. Sundstrom [et al.] // *Immunology*. — 2006. — Vol. 119. — P. 18—26.
19. Tomar, S. Recent advances in mechanisms of food allergy and anaphylaxis / S. Tomar, S. P. Hogan // *F1000Research*. — 2020. — Vol. 9. — P. 863.
20. Василевский, И. В. Идиопатическая анафилаксия / И. В. Василевский, А. П. Рубан // *Медицинские новости*. — 2024. — № 11. — С. 16—20.
21. Perivascular dendritic cells elicit anaphylaxis by relaying allergens to mast cells via microvesicles / H. W. Choi, J. Suwanpradid, H. Kim [et al.] // *Science*. — 2018. — Vol. 362. — DOI: 10.1126/science.aao0666.
22. McCall, S. J. Anaphylaxis in Pregnancy in the United States: Risk Factors and Temporal Trends Using National Routinely Collected Data / S. J. McCall, J. J. Kurinczuk, M. Knight // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2019. — Vol. 7, № 8. — P. 2606—2612.
23. Василевский, И. В. Эндотип-ориентированный подход при аллергических заболеваниях — современная методология прецизионной медицины / И. В. Василевский // *Здравоохранение. Healthcare*. — 2023. — № 11. — С. 29—42.
24. Simionescu, A. A. Severe Anaphylaxis in Pregnancy : a Systematic Review of Clinical Presentation to Determine Outcomes / A. A. Simionescu, B. M. Danciu, A. M. A. Stanescu // *Journal of Personalized Medicine*. — 2021. — Vol. 11, № 11. — P. 1060.
25. Maternal anaphylaxis and fetal brain damage after intrapartum chemo-prophylaxis / A. Berardi, K. Rossi, F. Cavalleri [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2004. — Vol. 32. — P. 375—377.
26. Beta-2 Agonists May be Superior to Epinephrine to Relieve Severe Anaphylactic Uterine Contractions / K. D'Astous-Gauthier, F. Graham, L. Paradis [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2021. — Vol. 9. — P. 1232—1241.

27. *Anaphylaxis and Pregnancy : A Systematic Review and Call for Public Health Actions / S. Carra, M. Schatz, P.-M. Mertes [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. — 2021. — Vol. 9, № 12. — P. 4270—4278.*
28. *Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice / P. M. Mertes, J. M. Malinovsky, L. Jouffroy [et al.] // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. — 2011. — Vol. 21, № 6. — P. 442—453.*
29. *BSH Committee UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / S. Pavord, J. Daru, N. Prasanna [et al.] // British Journal of Haematology. — 2020. — Vol. 188. — P. 819—830.*
30. *Second symposium on the definition and management to fanaphylaxis: summary report / H. A. Sampson, A. Munoz-Furlong, R. L. Campbell [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2006. — Vol. 117, № 2. — P. 391—397.*
31. *Anaphylaxis : a 2023 practice parameter update / D. B. K. Golden, J. Wang, S. Waserman [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. — 2024. — Vol. 132, № 2. — P. 124—176.*
32. *Markandu, T. Anaphylaxis in Pregnancy / T. Markandu, K. E. Karunakaran // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2020. — Vol. 10, № 5. — P. 698—707.*
33. *MacGinnitie, A. In utero anaphylaxis / A. MacGinnitie // Medical Hypotheses. — 2011. — Vol. 76. — P. 70—72.*
34. *Anaphylaxis / M. B. Bilo, G. Roberts, M. Worm [et al.] // European Annals of Allergy and Clinical Immunology. — 2021. — Vol. 53, № 1. — P. 4—17.*
35. *Рубан, А. П. Анафилаксия в практике педиатра, фокус на диагностику / А. П. Рубан // Рецепт. — 2022. — Т. 25, № 5. — P. 702—711.*
36. *Есакова, Н. В. Биомаркеры анафилаксии / Н. В. Есакова, А. А. Лебеденко, А. Н. Пампура // Медицинский вестник Юга России. — 2022. — Т. 13, № 3. — P. 137—147.*
37. *Cunill, A. S. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: Current insights / A. S. Cunill, M. Guilarte, Vic. Cardona // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. — 2018. — Vol. 18. — P. 370—376.*
38. *Biomarkers in Human Anaphylaxis : a Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives / S. C. Beck, T. Wilding, R. J. Buka, [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2019. — Vol. 10. — P. 494.*
39. *Farrar, S. C. Serum tryptase analysis in a woman with amniotic fluid embolism : a case report / C. Farrar, R. B. Gherman // Journal of Reproductive Medicine. — 2001. — Vol. 46, № 10. — P. 926—928.*
40. *Passia, E. Using Baseline and Peak Serum Tryptase Levels to Diagnose Anaphylaxis : a review / E. Passia, P. Jandus // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. — 2020. — Vol. 58. — P. 366—376.*
41. *Фактор активации тромбоцитов и его фермент ацетилгидролаза как потенциальные биомаркеры острых аллергических реакций у детей / И. А. Дремук, А. П. Рубан, Е. В. Шамова [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. — 2024. — Vol. 1, № 4. — Приложение. — С. 27.*
42. *The skin prick test — European standards / L. Heinzerling, A. Mari, K.-C. Bergmann [et al.] // Clinical and Translational Allergy. — 2013. — Vol. 3. — P. 3.*
43. *Клинико-anamnestический анализ пациентов с диагнозом анафилаксии, получавших стационарное лечение в медицинских учреждениях города Москвы / Е. А. Никитина, М. С. Лебедкина, О. А. Мухина [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2024. — Т. 21, № 1. — С. 82—97.*
44. *Silva, M. Epidural analgesia for labor: Current techniques / M. Silva, S. H. Halpern // Local and Regional Anesthesia. — 2010. — Vol. 3. — P. 143—153.*
45. *IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective / M. V. Bhole, A. L. Manson, S. L. Seneviratne, S. A. Misbah // British Journal of Anaesthesia. — 2012. — Vol. 108. — P. 903—911.*
46. *Астафьева, Н. Г. Анафилаксия / Н. Г. Астафьева, Н. М. Ненашева // Респираторная медицина. — 2017. — Т. 3. — С. 439—460.*
47. *Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature / K. Chaudhuri, J. Gonzales, C. A. Jesurun, M. T. Ambat [et al.] // International Journal of Obstetric Anesthesia. — 2008. — Vol. 17. — P. 350—357.*
48. *World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, M. B. Bilo [et al.] // World Allergy Organization Journal. — 2011. — Vol. 4. — P. 13—37.*
49. *Cooper, D. Fetal and Maternal Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery / D. Cooper, M. Carpenter // Anesthesiology. — 2002. — Vol. 97. — P. 1582—1590.*

50. Anchor, J. *Appropriate use of epinephrine in anaphylaxis* / J. Anchor, R. A. Settipane // *American Journal of Emergency Medicine*. — 2004. — Vol. 22. — P. 488—490.
51. *The use of a continuous infusion of epinephrine for anaphylactic shock during labor* / A. F. Gei, L. D. Pacheco, J. W. Vanhook, G. D. V. Hankins // *Obstetrics & Gynecology*. — 2003. — Vol. 102. — P. 1332—1335.
52. Chao, C. P. *Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings* / C. P. Chao, C. G. Zaleski, A. C. Patton // *Radiographics*. — 2006. — Vol. 26, suppl. 1. — P. 159—172.
53. *Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality* / A. Berenguer, A. Couto, V. Brites, R. Fernandes // *BMJ Case Reports*. — 2013. — DOI: 10.1136/bcr-2012-007055.
54. *Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях : клин. протокол : утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 23.08.2021 № 99* // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Минск, 2021. — 41 с.
55. Василевский, И. В. *Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности* / И. В. Василевский // *Здравоохранение. Healthcare*. — 2018. — № 7. — С. 15—25.

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 282-91-32.

Участие авторов:

Сбор информации и обработка материала: И. В. В., А. П. Р.

Написание статьи: И. В. В., А. П. Р.

Редактирование: И. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 09.01.2025

Принята к печати 13.01.2025