

АНАФИЛАКСИЯ

ФЕНОТИПОВЕ И ЕНДОТИПОВЕ



д-р Полина Костова

Клиника по клинична алергология, МУ-София

Анафилаксията е тежка системна алергична реакция, характеризизираща се с остро начало и потенциално фатален край. Отключващите фактори най-често са медикаменти, храна (главно в детската възраст) и ужилване от насекоми (Фиг. 1). В резултат на освободените от мастоцити и базофили медиатори възниква различно по тежест органно засягане. Най-честите прояви са от страна на кожата, следвани от тези на сърдечно-съдовата и дихателната системи (Фиг. 2). Остра анафилаксия може да се разгърне и в отсъствие на кожни симптоми. Респираторните изяви са характерни както за детската възраст, така и за възрастните, докато сърдечно-съдовите доминират при възрастните. Често обаче първите белези остават неразпознати от медицинските специалисти и това води до забавяне на диагнозата, а съответно и на лечението.

През последните години все повече се налага схващането, че анафилаксията е синдром, при който могат да бъдат описани различни фенотипове и ендотипове, свързани с активиране на различни клетки и патофизиологични механизми, водещ до голямо разнообразие от клинични прояви. Фенотиповете се определят от клиничната картина, докато ендотиповете са свързани с клетъч-

ните и молекулярните механизми на хиперсензитивните реакции.

Фенотиповете на анафилаксията се класифицират съответно на:

- Реакции от тип I.
- Реакции на цитокиново освобождаване (CRR).

- Смесени реакции.
- Брадикинин-и-комплемент подобни реакции.

Съответните ендотипове, лежащи в основата на тази фенотипна класификация, включват:

- IgE и не-IgE-медирувани механизми.

фигура 1:
Адаптирана от Sala-Cunill





НОВИНИ

- Цитокин-медиуирани механизми.
- Смесени процеси.
- Директна активация на имунни клетки от системата на комплекса или от брадикинин.

Реакции от $m\mu n\ I$

IgE-медиуираната реакция е основният механизъм при алергичната анафилаксия. След среща с алергена, серия от сигнали предизвикват производството на алергенспецифични IgE от В-клетките (фаза на сенситизация). При последваща експозиция антиген-алергенспецифичен IgE комплекс се свързва с FcεR1 рецептора на мастоцитните клетки и/или базофилите, водещо до тяхната активация и дегранулация. Освобож-

дават се предварително формираните медиатори, ензими и цитокини и се улеснява синтезът на нови възпалителни медиатори (напр. триптаза, хистамин, левкотриени, простагландини, тромбоцит-активиращ фактор [PAF], цитокини).

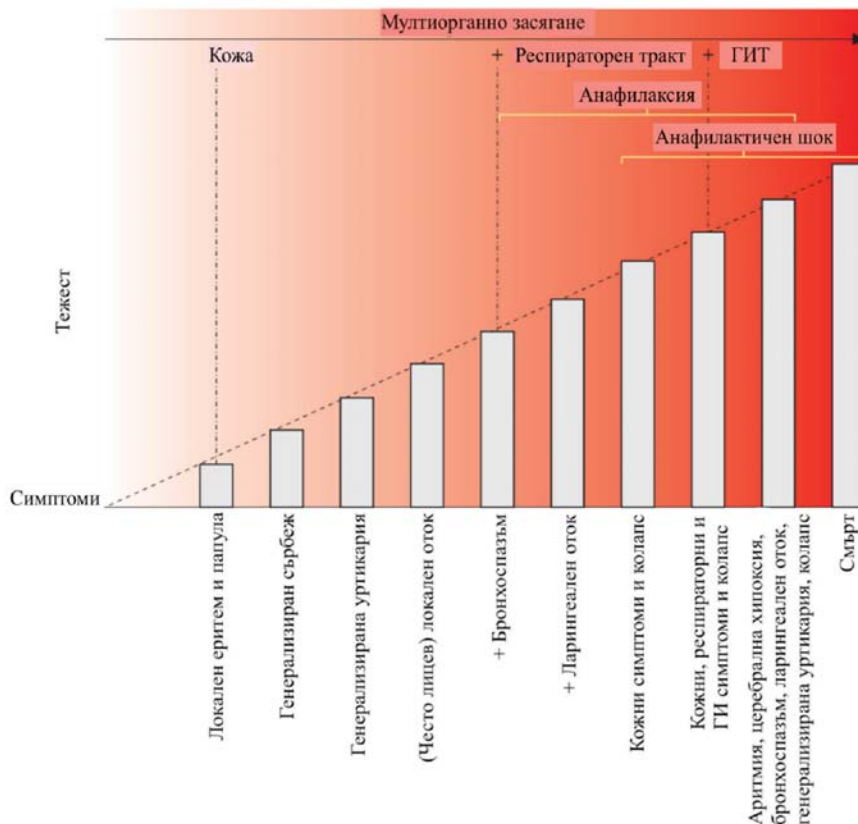
В допълнение към класическия път, медиуран от IgE, при животински модели са описани и други възможни механизми. Един от тези алтернативни пътища е подобен на IgE-медиуирания път, но включва IgG антитела (Фиг. 3). IgG-медиуираните реакции се медиуират от IgG комплекси, които се свързват с макрофоговия нискоафинитетен рецептор (FcγRIII), като по този начин стимулират освобождаването на PAF. Той води до агрегация на тромбоцитите и освобождаване на тромбосан

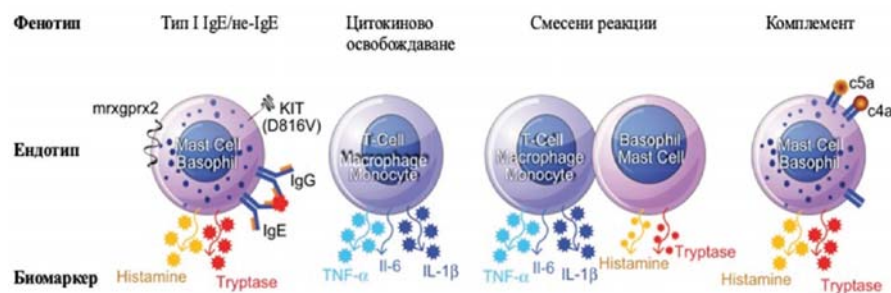
Колко често срещани са ХРАНИТЕЛНИТЕ АЛЕРГИИ в действителност?

Хранителните алергии са широко разпространен проблем. Въпреки това, докато много възрастни в САЩ са убедени, че някои хранителни продукти ще им предизвикат алергична реакция, наскоро публикувано изследване твърди, че тези притеснения са неоснователни. Според последните проучвания разпространението на хранителни алергии се увеличава. Агенцията по храните и лекарствата (FDA) посочва осем общи алергенни храни, признати от закона: мляко, яйца, риба, миди, орехи, фъстъци, пшеница и соя. Според FDA тези храни и техните производни са отговорни за около 90% от всички алергични реакции. Те могат да варират от неприятни, макар и обикновено не опасни симптоми, като сърбеж и диария, до потенциално животозастрашаващата анафилаксия.

Въпреки че милиони хора живеят с хранителни алергии, много други погрешно смятат, че имат такава. В действителност на тези хора едва ли ще им навреди това, от което се предпазват. Това е заключението на неотдавнашно проучване, проведено от изследователи от детската болница Ann&Robert H. Lurie в Чикаго и Северозападния университет в Evanston. Константациите, които се появяват в *ср. JAMA Network Open*, предполагат, че почти един на всеки 5 възрастни в САЩ смятат, че имат хранителна алергия, докато само около 1 на 10 действително страдат от такава. Изследователският екип анализира данните, получени от представително проучване, което събира информация от повече от 40 000 възрастни, базирани в САЩ. Приблизително 26 милиона, или над 10% от американските възрастни, имат хранителна алергия, но д-р Гупта и колегите са установили, че всъщност около 19% от възрастните в САЩ вярват, че са алергични към определени храни. Въпреки това, тези вярвания изглежда са грешни, тъй като симптомите, които докладват, не сочат към хранителни алергии. Друга интересна находка от проучването е, че почти половината от възрастните с хранителни алергии са развили поне една от алергиите си в зряла възраст.

фигура 2:
Адаптирана от Pichler





Фигура 3:
Адаптирана от
Castells

A2 и серотонин; действа директно върху ендотелните съдови клетки като увеличава съдовата пропускливост; намалява сърдечния дебит, води до хипотония и сърдечна дисфункция; увеличава контрактилитета на гладката мускулатура в дихателните пътища, червата и матката. Въпреки че IgG-зависима анафилаксия не е доказана при хора, е известно, че IgG рецепторите са способни да активират макрофагите и неутрофилите да секретират PAF и да активират мастоцитите *in vitro*, което може да допринесе за анафилаксия при човек. Така например химерните IgG моноклонални антитела (mAbs), като ритуксимаб, предизвикват анафилаксия в отсъствието на IgE, което предполага IgG-зависима анафилаксия.

IgE-медираните реакции се характеризират със зачервяване, сърбеж, уртикария, ангиоедем, задух, бронхоспазъм, гадене, повръщане, диария, хипотония, хипоксемия и сърдечно-съдов колапс. Тригерите са най-често храни (фъстъци, мляко, яйца, ядки, миди), медикаменти (антибиотици, НСПВС, анестетици) и ужилване от насекоми.

Реакции на цитокиново

освобождаване (CRRs)

CRR фенотипът се причинява от освобождаването на проинфламаторни медиатори, като тумор некротис фактор алфа (TNF- α), IL-1 β и IL-6, а техните прицелни клетки (ендотип) включват моноцити, макрофаги, мастоцити и други имунни клетки с Fc гама рецептор (Fc γ R) – съществен участник в много от функциите на имунната система, включително освобождаване на възпалителни медиатори и антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност. Тригерите за тези реакции включват химерни, хуманизирани и човешки моноклонални антитела, както и химиотерапевтични средства. Симптомите включват втрисане, фебрилитет и болка. По-тежко протичат реакциите тип “цитокинова буря”. Те са остри и потенциално летални системни усложнения, дължащи се на производството на големи количества цитокини и хемокини. IL-6 и други възпалителни цитокини като IL-8, TNF- α , интерферон гама (IFN- γ) и IL-1 β индуцират инактивирането на кадхерин, медиращ клетъчната адхезия, което води до повишен съдов пермеабилитет; освен това се индуцира образуването на тъканен фактор (тромбопластин) върху клетъчната повърхност на моноцитите, с последващо активиране на

външния коагуляционен път. Ефектите на възпалителните цитокини играят патологична роля в развитието на болка, тъканна хипоксия, хипотония, миокардна дисфункция и, в крайна сметка, дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC) и мултиорганна дисфункция. Този фенотип се характеризира с втрисане, повишена температура и общо неразположение, последвано от хипотония, хипоксемия и сърдечно-съдов колапс. Премедикация с противвъзпалителни COX-1 инхибитори и кортикостероиди може да намали интензивността на тези симптоми, но не предпазва от тежки реакции.

Смесени реакции (I mix/CRRs)

Този тип реакции се наблюдават по време на химиотерапия и/или лечение с моноклонални антитела. При тях симптомите на IgE-медираните реакции, като зачервяване, сърбеж, уртикария, ангиоедем, затруднено дишане, бронхоспазъм, гадене, повръщане, диария, хипотония, хипоксемия, сърдечно-съдов колапс и животозастрашаваща анафилаксия, възникнали след освобождаването на медиаторите на мастоцити/базофили (триптаза, хистамин, левкотриени и простагландини), се припокриват със симптоми, свързани с освобождаването на провъзпалителни цитокини и хемокини (IL-1 β , IL-6 и TNF- α), като втрисане, фебрилитет, общо неразположение, хипотония, хипоксемия и сърдечно-съдов колапс, поради което е невъзможно да се разграничат механизмите.

Комплемент/радикинин-подобни

реакции

При този тип отговори има директна активация на мастоцити и други имунни клетки, чрез активиране на системата на комплемента, както и директно и индиректно активиране на вътрешния коагулационен път. Имунните комплекси могат да активират комплементната система, продуцирайки анафилатоксини (като С3а и С5а), които свързват комплементни рецептори. Това, от своя страна, води до освобождаване на хистамин, левкотриени и простагландини. Клиничната картина се характеризира със зачервяване, уртикария, хипоксемия, вазодилатация и хипотония. Този механизъм е описан при лекарства като ванкомицин,

контрастни вещества и инфузии на медикаменти, които са суспендирани в липидни носители като кремофор EL, полисорбат 80 и полиетилен гликол. Предполага се, че комплементът може да играе важна роля при инсект-индуцираната анафилаксия и допринася за обостряне на реакцията, поради активиране на комплемента от протеази, влизащи в състава на отделените от насекомите вещества.

Молекулярният път на брадикининовите реакции включва повишаване на хепарин и фактор XII-свързаната контактна система, водещо до производството на брадикинин и впоследствие повишен съдов пермеабилитет (клинично, хипотония и

хипоксемия).

По-доброто разбиране на подлежащите имунологични механизми, идентифицирането на различните клинични фенотипове и определянето на необходимите биомаркери за специфичните ендотипове, би оптимизирало избора на лечение при всеки отделен случай. ■

книгопис:

1. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):321–333
2. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018;11:121–142
3. Sala-Cunill A, Guilarte M, Cardona V. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 18(5):370–376
4. Pichler W. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. Karger, 2007, pp 168–189