

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1425

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнёва¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные рекомендации по терапии анафилактического шока у детей

Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 783-27-91, e-mail: rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 24.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Анафилаксия является реакцией гиперчувствительности немедленного типа, характеризуется быстрым развитием жизнеугрожающих состояний, обусловленных циркуляторными и респираторными нарушениями, в ряде случаев с поражением кожи и слизистых оболочек, и ассоциируется с тяжелыми осложнениями вплоть до летального исхода. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости различными формами анафилаксии. Опыт работы показывает, что многие специалисты, столкнувшись с тяжелыми формами анафилаксии и наиболее тяжелым ее проявлением — анафилактическим шоком, склонны совершать ошибки, которые способны не только повлиять на качество жизни пациента, но в некоторых случаях привести к серьезным и даже фатальным последствиям. В статье освещены вопросы эпидемиологии и патогенеза, описана клиническая картина анафилаксии/анафилактического шока, а также приведен алгоритм лечения заболевания, основанный на опубликованных в 2014 г. рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.

Ключевые слова: анафилаксия, анафилактический шок, эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение, дети.

(Для цитирования: Тепаев Р.Ф., Селимзянова Л.Р., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. Современные рекомендации по терапии анафилактического шока у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 435–440. doi: 10.15690/pf.v12i4.1425)

ВВЕДЕНИЕ

Анафилаксия — проблема не только медицинская, но и социальная. Предрасположенность к анафилактическим реакциям может существенно нарушать жизнь пациента и лиц, осуществляющих за ним уход. Нередки ошибки диагностики анафилаксии: даже в отделениях интенсивной терапии 57% пациентов с анафилаксией

не устанавливается правильный диагноз [1–3]. Более того, при адекватной диагностике врачи в 80% случаев не назначают препарат первой линии терапии — эпинефрин [4–6].

В настоящее время Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) определяет ана-

435

R.F. Tepaev^{1, 2}, L.R. Selimzyanova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.A. Vishnyova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov first Moscow State Medical University of Russian Health Ministry, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Recommendations for Treating Anaphylactic Shock in Children

Anaphylaxis is an immediate hypersensitivity reaction. It is characterized by the rapid development of life-threatening conditions caused by circulatory and respiratory disorders, in some cases with lesions of the skin and mucous membranes, and is associated with serious complications, including death. A steady increase in the incidence of various forms of anaphylaxis has been noted in recent decades. Experience shows that many specialists tend to make mistakes after facing severe forms of anaphylaxis (and especially the most severe its manifestation — anaphylactic shock). These mistakes can not only affect the patient's quality of life, but also in some cases lead to serious and even fatal consequences. The article deals with the epidemiology and pathogenesis, describes the clinical picture of anaphylaxis/anaphylactic shock, and gives an algorithm for the treatment of the disease. The algorithm is based on European Academy of Allergy and Clinical Immunology recommendations published in 2014.

Key words: anaphylaxis, anaphylactic shock, epidemiology, pathogenesis, diagnostics, treatment, children.

(For citation: Tepaev R. F., Selimzyanova L. R., Namazova-Baranova L. S., Vishnyova E. A. Modern recommendations for treating anaphylactic shock in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 435–440. doi: 10.15690/pf.v12i4.1425)

филаксию как тяжелую, потенциально летальную системную реакцию гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым возникновением жизнеугрожающих проявлений со стороны дыхательных путей или циркуляторными нарушениями и обычно, но не всегда, сопровождается поражениями кожи и слизистых оболочек [7].

Согласно определению Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, анафилактический шок — наиболее тяжелое проявление заболевания — представляет собой острую тяжелую системную угрожающую жизни реакцию гиперчувствительности с выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В связи с достаточно широким варьированием клинической симптоматики и тяжести проявлений анафилаксии оценка распространенности заболевания представляется проблематичной. Общепризнан факт, что эпидемиологические данные по анафилаксии занижены, так как чаще всего учитываются наиболее тяжелые реакции и не принимаются во внимание легко протекающие, быстро купирующиеся приемом антигистаминных средств в амбулаторных условиях либо самостоятельно разрешающиеся формы [7].

В среднем заболеваемость различными формами анафилаксии составляет 1,5–7,9 на 100 000 человеко-лет и характеризуется при этом неуклонным ростом [8]. Распространенность анафилаксии у детей, по данным одних авторов, составляет 10,5 [9], тогда как результаты эпидемиологического проекта в Рочестере (США) показали более высокие значения — 70 на 100 000 человеко-лет у пациентов в возрасте 0–19 лет [10].

Смертность от анафилаксии составляет 0,047 на 100 000 населения, по данным национального исследования по анафилаксии, проведенного в Англии в период с 2009 по 2012 г. [11].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее тяжело протекающим клиническим проявлением анафилаксии является анафилактический шок. Классификация шока предусматривает 4 основных типа:

- гиповолемический;
- распределительный;
- кардиогенный;
- обструктивный.

В зависимости от уровня артериального давления шок подразделяют на компенсированный (если систолическое артериальное давление удерживается в пределах нормальных значений) и гипотензивный (при срыве компенсаторных механизмов и снижении артериального давления).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Основные функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем заключаются в поддержании адекватной доставки кислорода к тканям и удалении побочных продуктов клеточного метаболизма. В случае недостаточной доставки кислорода (DO_2) по отношению к уровню метаболизма тканей экстракция кислорода из крови увеличивается, что приводит к снижению насыщения (сатурации) крови кислородом (SO_2). При усилении тканевой гипоксии клетки переключаются на анаэробный метаболизм, менее эффективный в сравнении с аэробным

(в 18 раз), что сопровождается накоплением молочной кислоты, метаболическим ацидозом, нарушением функционирования натрий-калиевого насоса, перемещением воды из внеклеточного пространства в клеточное, деструкцией клеточных органелл, клеточной смертью путем апоптоза, некроза и в конечном счете полиорганной недостаточностью.

Доставка кислорода к тканям зависит от содержания кислорода в крови, сердечного выброса, соответствия локального кровотока метаболическим потребностям тканей. Содержание кислорода в крови определяется концентрацией гемоглобина и процентным содержанием гемоглобина, насыщенного кислородом. В свою очередь, уровень тканевого кровотока зависит от сердечного выброса и местной регуляции в тканях, определяемой метаболическими потребностями. Сердечный выброс — это объем крови, протекающий через ткани за 1 мин. Сердечный выброс определяется ударным объемом крови (количество крови, выбрасываемое сердцем за одно сокращение) и частотой сердечных сокращений за 1 мин:

$$\text{Сердечный выброс} = \text{Ударный объем} \times \text{Частота сердечных сокращений.}$$

Ударный объем определяется тремя факторами:

- преднагрузкой (количеством крови в желудочке перед сокращением);
- сократимостью (силой сокращения);
- постнагрузкой (сопротивлением, преодолеваемым желудочком при сокращении).

Распределительный шок характеризуется неадекватным распределением объема крови с недостаточной перфузией тканей и органов. Наиболее распространенные формы распределительного шока — септический, анафилактический и нейрогенный (например, при черепно-мозговой или спинальной травме) [12].

Анафилактический шок — тяжелая реакция на лекарственные препараты, вакцины, пищевые продукты и другие антигены. Острая системная аллергическая реакция обычно развивается в течение нескольких секунд или минут под воздействием различных триггерных факторов, вызывающих дегрануляцию тучных клеток/базофилов с выбросом биоактивных веществ (гистамина, лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов и др.), происходит активация биологических систем в организме — комплемента, калликреин-кининовой и гемостаза [13–17]. Эффектами выделяемых медиаторов обусловлены развивающиеся при анафилактическом шоке спазм гладкой мускулатуры респираторного и гастроинтестинального тракта; венодилатация, системная вазодилатация и повышение проницаемости капилляров в сочетании с легочной вазоконстрикцией приводят к снижению сердечного выброса из-за относительной гиповолемии и увеличения постнагрузки правого желудочка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы анафилаксии, как правило, развиваются достаточно быстро — от нескольких минут до 2 ч после воздействия триггерного фактора [18, 19]. Наиболее часто наблюдаются кожные реакции (84%) — гиперемия, инъектированность склер и/или кожи, крапивница, ангиоотек. Также характерны кардиоваскулярные проявления (72%) — головокружение, слабость, синкопальные состояния, сердцебиение, загрудинные боли. Респираторные симптомы — заложенность носа, ринит, першение в горле, кашель, осиплость голоса, свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания — встречаются

у 68% пациентов [20]. Поражение дыхательных путей чаще встречается у детей, тогда как у взрослых преобладает симптоматика поражения сердечно-сосудистой системы [21]. Нередко анафилаксия может проявляться в виде гастроинтестинальных симптомов — затруднения глотания, вздутия живота, тошноты, рвоты, абдоминальных болей, диареи [22]. Кроме того, у пациента вероятны такие неврологические проявления, как головные боли, нечеткость зрения и очень редко судороги.

У 20% больных анафилаксия протекает в виде двух фаз — первой реакции, за которой в среднем через 4–12 ч следует вторая «волна», иногда с более тяжелыми клиническими проявлениями. Этот феномен может быть связан с отсроченным назначением эпинефрина или его низкой дозировкой; кроме того, факторами риска «двухфазной» анафилаксии считают ангиоотек гортани, гипотензию в начале анафилактической реакции и ее тяжелое течение [7].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз анафилаксии клинический, он основан на ряде критериев [7, 23].

Анафилаксия высоковероятна, если у пациента имеется даже один из трех нижеперечисленных критериев.

- Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, слизистых оболочек (либо и кожи, и слизистых оболочек): например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия кожи, отек губ, языка, увулит, и как минимум один из нижеперечисленных симптомов:
 - поражение респираторного тракта (например, одышка, свистящие хрипы, обусловленные бронхоспазмом, стридором; снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
 - снижение артериального давления (АД) или поражение органов и систем вследствие гипотонии (например, коллапс, синкопе, недержание мочи и/или кала).
- Два или более симптомов, возникших у пациента в течение непродолжительного времени (нескольких минут или часов) после контакта с возможно значимым для него аллергеном:
 - поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, гиперемия с зудом, отек губ, языка, увули);
 - поражение респираторного тракта (например, одышка, свистящие хрипы, обусловленные бронхоспазмом, стридором; снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
 - снижение артериального давления или поражение органов и систем вследствие гипотонии (например, коллапс, синкопе, недержание мочи и/или кала);
 - персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастические абдоминальные боли, рвота).
- Снижение АД через несколько минут или часов после контакта пациента со значимым для него аллергеном:
 - дети: низкое систолическое АД (САД)* или снижение САД больше чем на 30% от исходного;
 - взрослые: САД < 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30% от исходного.

ЛЕЧЕНИЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Алгоритм лечения анафилаксии и анафилактического шока, разработанный ЕААСІ в 2014 г., представлен на рис. [7]. Результаты терапии шока у детей зависят от своевременности диагностики и начала противошоковой терапии. Начальным этапом является первичная оценка состояния ребенка, которая производится по алгоритму «ABCDE»:

- А — проходимость дыхательных путей (Airway);
- В — дыхание (Breathing);
- С — кровообращение (Circulation);
- Д — неврологическое обследование (Disability);
- Е — тщательный осмотр полностью раздетого пациента (Exposure).

Основными причинами летальных исходов при анафилаксии являются сердечно-сосудистая недостаточность, обструкция верхних или нижних дыхательных путей, поэтому внимание должно быть сфокусировано на данных клинических проявлениях. В том случае, если первичная оценка подтверждает проявления анафилаксии, рекомендуется начать лечение первой линии: внутримышечно ввести адреналин, при необходимости инициировать сердечно-легочную реанимацию в соответствии с алгоритмом «ABCD».

Терапия первой линии

Благодаря разнообразию механизма действия эпинефрин при анафилаксии является препаратом первой линии:

- как агонист α_1 -адренорецепторов вызывает периферическую вазоконстрикцию, нивелируя артериальную гипотензию и отек слизистых оболочек;
- как агонист β_1 -адренорецепторов обладает положительным хронотропным и инотропным эффектом, уменьшая проявления недостаточности кровообращения;
- как агонист β_2 -адренорецепторов нивелирует бронхообструкцию и высвобождение медиаторов воспаления.

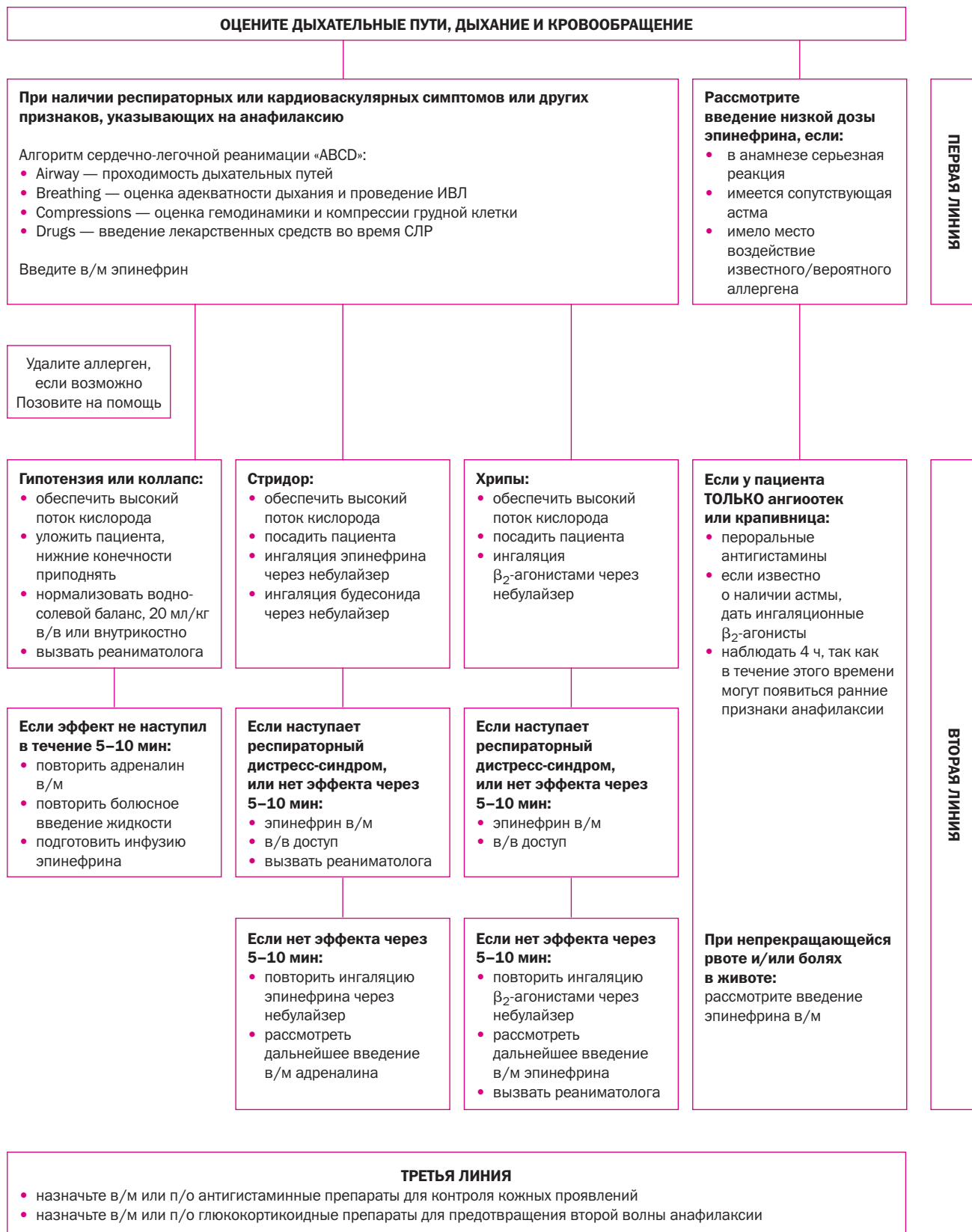
Эпинефрин вводится внутримышечно в среднюю треть передней поверхности бедра в дозе 0,01 мл/кг в разведении 1:1000 (1 мг в мл). Максимальная доза составляет 0,5 мл. Данный путь введения препарата обычно хорошо переносится, однако пациенты могут предъявлять жалобы на сердцебиение, головную боль, бледность. В том случае, если ребенок нуждается в повторных инъекциях, целесообразно назначить эпинефрин в виде продленной внутривенной инфузии. Важно отметить, что данный путь введения сопряжен с тяжелыми нежелательными и жизнеугрожающими эффектами препарата в виде артериальной гипертензии, ишемии миокарда, нарушений ритма сердца. Учитывая это, внутривенные инфузии рекомендуется использовать в присутствии опытных врачей (реаниматологов, анестезиологов, врачей интенсивной терапии).

Терапия второй линии

- По возможности необходимо приложить все усилия для элиминации аллергена, вызвать бригаду скорой помощи или врача-реаниматолога (в условиях стационара).
- Укладка ребенка, находящегося в критическом состоянии, является важным компонентом оказания пер-

* Нормальный уровень САД для детей определяют с помощью центильных таблиц в зависимости от возраста, роста и пола. Возможно использование следующих норм: в возрасте от 1 мес до 1 года — САД в среднем 70 мм рт. ст.; в возрасте от 1 до 10 лет формула для расчета САД: $70 + 2n$, где n — возраст в годах; в возрасте от 11 до 17 лет низким считается САД < 90 мм рт. ст.

Рис. Алгоритм лечения анафилаксии и анафилактического шока, разработанный Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии в 2014 г.



Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, СЛР — сердечно-легочная реанимация, в/м, в/в, п/о — внутримышечный/внутривенный/пероральный способ введения.

- вой помощи. При наличии гипотензии ребенку необходимо придать положение Тренделенбурга (лежа на спине, головной конец опускается ниже ног под углом 30°) до тех пор, пока сохраняется эффективное дыхание. В случае если ребенок находится в стабильном состоянии, целесообразно обеспечить удобное для него положение (например, на руках у матери — для младшего возраста) с целью уменьшения беспокойства во время оценки состояния.
- Оптимизация содержания O₂ в крови подразумевает 100% насыщение гемоглобина кислородом. Обычно это достигается при помощи назначения O₂ в высокой концентрации, а в случае неэффективного спонтанного дыхания, при нарушении сознания объем респираторной поддержки может варьировать от неинвазивной вспомогательной вентиляции до искусственной вентиляции легких с использованием интубации трахеи.
 - После обеспечения проходимости дыхательных путей и восстановления дыхания следует обеспечить сосудистый доступ для восстановления объема циркулирующей крови и введения лекарственных препаратов. При компенсированном шоке предпочтительно катетеризировать периферическую вену. При гипотензивном шоке, в случае возникновения технических проблем при катетеризации периферической вены рекомендуется раннее использование внутрикостного доступа. В зависимости от опыта и квалификации специалиста, оказывающего помощь, возможна катетеризация центральной вены. Инфузионная терапия начинается незамедлительно после обеспечения внутрисосудистого доступа. Препаратам выбора являются кристаллоиды, первое болюсное и при необходимости последующие введения — 20 мл на кг массы тела.
 - У пациентов с признаками бронхообструктивного синдрома целесообразно проведение ингаляции с β₂-агонистами [7, 12].

Терапия третьей линии

Препаратами третьей линии являются H₁ и H₂-блокаторы. Антигистаминные препараты широко используются как при лечении различных проявлений аллергических реакций немедленного типа, так и в терапии анафилактического шока. По данным литературы, отмечен эффект синергизма при комбинированном использовании H₁ и H₂-блокаторов гистамина. Американская ассоциация кардиологов/Американская академия педиатров рекомендуют использовать в лечении анафилактического шока инъекционные формы H₁-блокаторов (например, хлоропирамин, клемастин, дифенгидрамин), а при необходимости — рассмотреть возможность назначения H₂-блокаторов (например, ранитидин или фамотидин) [12]. Важно отметить, что в литературе имеются данные, свидетельствующие о развитии артериальной гипотензии при быстром внутривенном введении данных препаратов [24].

Несмотря на низкую степень доказательности (D) и отсроченный эффект, глюкокортикостероиды являются общепринятыми препаратами в лечении анафилаксии, особенно в контексте профилактики бифазных реакций и у пациентов с сопутствующей бронхальной астмой.

Клинические признаки, указывающие на нормализацию гемодинамики, тканевой перфузии, клеточного гомеостаза:

- нормализация частоты сердечных сокращений и артериального давления;
- нормализация характеристики пульса (отсутствие различий между центральным и периферическим пульсом);
- время наполнения капилляров менее 2 с;
- теплые конечности;
- восстановление сознания;
- диурез более 1 мл/кг в час;
- снижение уровня лактата в сыворотке;
- уменьшение дефицита оснований;
- насыщение кислородом центральной венозной крови (ScvO₂) более 70% [12].

Наблюдение после анафилактической реакции

Длительность клинического мониторинга определяется тяжестью проявлений анафилаксии: так, пациенты с обструкцией верхних и нижних дыхательных путей должны наблюдаться как минимум 6–8 ч, в комбинации с артериальной гипотензией — 12–24 ч. Все пациенты с анафилактической реакцией в анамнезе должны направляться в обязательном порядке к аллергологу-иммунологу для проведения аллергологического обследования и выработки тактики дальнейшего ведения и самоконтроля. Важное значение имеет обучение больного и понятные разъяснения по поводу стратегии предотвращения повторных анафилактических реакций, в том числе о возможности проведения аллергенспецифической терапии. Пациенту также должна быть оказана максимальная психологическая поддержка, так как больной и его родители испытывают естественный страх после перенесенной жизнеугрожающей ситуации. Кроме того, пациента следует проинструктировать в отношении возможного развития аналогичных реакций с перекрестными аллергенами, так называемых скрытых аллергенов, и ситуаций, когда больной вынужден питаться вне дома. Крайне желательно, чтобы пациент получил письменные рекомендации от доктора. По показаниям следует рекомендовать больному иметь при себе противошоковый набор и обучить внутримышечному введению Адреналина. За рубежом существуют аутоинъекторы с эпинефрином, в России на настоящий момент таковые не зарегистрированы.

По мнению большинства специалистов, существуют абсолютные и относительные показания для рекомендаций по самостоятельному введению эпинефрина.

Абсолютные показания для рекомендации самостоятельного введения эпинефрина:

- 1) анафилактические реакции на трудно элиминируемые аллергены в анамнезе (пищевые продукты, латекс, аэроаллергены);
- 2) анафилаксия при физической нагрузке в анамнезе;
- 3) идиопатическая анафилаксия в анамнезе;
- 4) неконтролируемая среднетяжелая или тяжелая астма с пищевой сенсibilизацией;
- 5) системные проявления аллергии на яд перепончатокрылых насекомых или змей (не получающие аллергенспецифическую иммунотерапию препаратом соответствующего яда); дети, имевшие системные реакции помимо кожных и слизистых проявлений;
- 6) патология со стороны тучных клеток или повышенный базальный уровень сывороточной триптазы в сочетании с системными аллергическими реакциями.

Относительные показания для рекомендации самостоятельного введения эпинефрина:

- 1) аллергическая реакция средней тяжести на арахис и/или лесные орехи в анамнезе (за исключением перекрестной пищевой аллергии при поллинозе);

- 2) анафилаксия у подростков или молодых людей с пищевой сенсibilизацией;
- 3) отдаленность от медицинского учреждения и наличие среднетяжелых аллергических реакций на пищевые продукты, яды перепончатокрылых насекомых или змей, латекс или аэроаллергены в анамнезе;
- 4) аллергические реакции на очень малые количества пищевого продукта в анамнезе [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе существуют достаточно эффективные алгоритмы диагностики и методы лечения анафилаксии, в том числе анафилактического шока как наиболее тяжелого ее проявления. Врачи и медицинские работники всех специальностей должны уметь грамотно и своевременно диагностиро-

вать и лечить пациентов с этими жизнеугрожающими состояниями. В перспективе необходимо повышение уровня доказательной базы по терапии анафилаксии: проведение широкомасштабных, в том числе фармакокинетических, исследований для определения оптимальных дозировок и интервалов введения эпинефрина, оценки превентивного эффекта глюкокортикостероидов в отношении «второй волны» анафилактической реакции, а также влияния антигистаминных препаратов на сердечно-сосудистые и респираторные проявления заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ross M.P., Ferguson M., Street D., Klontz K., Schroeder T., Lucio S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 166–171.
2. Campbell R.L., Hagan J.B., Manivannan V., Decker W.W., Kanchala A.R., Bellolio M.F., Smith V.D., Li J.T. Evaluation of National Institute of Allergy and Infection Disease/Food Allergy & Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 748–752.
3. Klein J.S., Yocum M.W. Under-reporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 637–638.
4. Clark S., Long A.A., Gaeta T.J., Camargo C.A. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 643–649.
5. Mehl A., Wahn U., Niggemann B. Anaphylactic reactions in children — a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy.* 2005; 60: 1440–1445.
6. Campbell R.L., Luke A., Weaver A.L. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 631–636.
7. Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M.B., Brockow K., Fernandez-Rivas M., Santos A.F., Zolkipli Z.Q., Bellou A., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Clark A.T., Demoly P., Dubois A.E.J., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Halken S., Harada L., Lack G., Jutel M., Niggemann B., Rueff F., Timmermans F., Vlieg-Boerstra B.J., Werfel T., Dhami S., Panesar S., Akdis C.A., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69: 1026–1045.
8. Panesar S.S., Javad S., de Silva D., Nwaru B.I., Hickstein L., Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M.B., Cardona V., Dubois A.E., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Fernandez-Rivas M., Halken S., Lack G., Niggemann B., Santos A.F., Vlieg-Boerstra B.J., Zolkipli Z.Q., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013 Nov; 68 (11): 1353–1361.
9. Bohlke K., Davis R.L., De Stefano F., Marcy S.M., Braun M.M., Thompson R.S. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Mar; 113 (3): 536–42.
10. Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V., Luke A.S., Sauver J.L., Weaver A., Bellolio M.F., Bergstralh E.J., Stead L.G., Li J.T. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec; 122 (6): 1161–5.
11. Turner P.J., Gowland H.M., Ierodiakonou D., Garcez T., Pumphrey R.J. Boyle Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr; 135 (4): 956–963.
12. Kleinman M.E., Chameides L., Schexnayder S.M., Samson R.A., Hazinski M.F., Atkins D.L., Berg M.D., de Caen A.R., Fink E.L., Freid E.B., Hickey R.W., Marino B.S., Nadkarni V.M., Proctor L.T., Qureshi F.A., Sartorelli K., Topjian A., van der Jagt E.W., Zaritsky A.L. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010 Nov 2; 122 (18 Suppl. 3): S876–908. Doi: 10.1161/Circulationaha.110.971101.
13. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой Сер. «Современная педиатрия: от теории — к практике». М.: Союз педиатров России. 2011. 668 с.
14. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: Союз педиатров России. 2011. 256 с.
15. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. (ред.) Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 264 с.
16. Kemp S.F., Lockey R.F. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep; 110 (3): 341–348.
17. Simons F.E. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb; 121 (2 Suppl.): S402–407.
18. de Silva I.L., Mehr S.S., Tey D., Tang M.L.K. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy.* 2008; 63: 1071–1076.
19. Pumphrey R.S.H. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144–1150.
20. Worm M., Edenharter G., Rueff F., Scherer K., Pfohler C., Mahler V., Treudler R., Lang R., Nemat K., Koehli A., Niggemann B., Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012; 67: 691–698.
21. Simons F.E.R., Arduso L.R., Bilo M.B., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M., Ledford D.K., Lockey R.F., Ring J., Sanchez-Borges M., Senna G.E., Sheikh A., Thong B.Y. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 389–399.
22. Pumphrey R.S.H. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144–1150.
23. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr., Bock S.A., Branum A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 391–397.
24. Ellis B.C., Brown S.G. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas.* 2013; 25: 92–93.