



быстро
действие

Для библиографических ссылок

• Рюмин Г.А., Лёкий С.В. Рефрактерная и двухфазная — редкие, коварные и опасные формы анафилаксии. — Текст : электронный // StatusPraesens. Педиатрия. — 2024. — №12 (117). — С. 21–26. — URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-ped/>.

StatusPraesens



© studio-f / Коллекция/Black

За волной волна

Рефрактерная и двухфазная — редкие, коварные и опасные формы анафилаксии



Авторы: Глеб Анатольевич Рюмин, канд. мед. наук (Москва); Сергей Витальевич Лёцкий, StatusPraesens (Екатеринбург)

Многие считают открытие анафилаксии моментом зарождения современной аллергологии. Термин «аллергия» был введен в 1906 году австрийским педиатром и иммунологом Клеменсом фон Пирке (Clemens von Pirquet), тогда как слово «анафилаксия», быстро ставшее популярным по всему миру, прозвучало на 4 года раньше — в лекции Шарля Рише (Charles Richet) и Поля Портье (Paul Portier).

Эти учёные пытались иммунизировать животных ядом мелкого морского хищника актинии, чтобы добиться их **невосприимчивости** к действию токсина. Однако, к удивлению экспериментаторов, результаты оказались в корне противоположными. При **последующих введениях** яда животные погибали. Смерть наступала быстро (в течение нескольких минут) и не зависела от дозы вещества.

За открытие анафилаксии Рише получил Нобелевскую премию в 1913 году, но даже тогда он ещё полагал, что патологическая реакция наступает из-за отсутствия защиты от действия ядовитого вещества. И лишь спустя почти 100 лет это явление связали с системной реакцией гиперчувствительности^{1,2}.

Очень сложно оценить глобальное бремя анафилаксии, и широкий разброс показателей — прямое тому подтверждение³. Так, в недавнем крупном обзоре статистические данные **сильно колеблются**: частота анафилаксии у детей во всём мире — от 1 до

761 случая на 100 тыс. человеко-лет, а распространённость в течение жизни — 0,04–1,8%. Частота крайне неоднородна и на разных территориях, например, в Европе она составила 2,3–761, а в Северной Америке — 0,8–70 эпизодов на 100 тыс. человеко-лет⁴.

В настоящее время **первая линия терапии** при анафилактических реакциях — **немедленное** внутримышечное введение эпинефрина (адреналина)*, тогда как его отсроченное применение может увеличивать тяжесть течения и вероятность смертельного исхода. Несмотря на то что все современные руководства единодушны в рекомендациях, использование препарата далеко от идеала^{5,6}.

Не просто аллергия

Впервые **диагностические критерии** анафилаксии предложили на втором симпозиуме американского Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (The National institute of allergy and infectious disease, NIAID) и Организации по изучению пищевой аллергии и анафилаксии (Food allergy and anaphylaxis network, FAAN) в 2005 году. Впоследствии они были приняты Всемирной организацией по аллергологии (World allergy organization, WAO) и Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (The European academy of allergy and clinical immunology, EAACI).

Очередной пересмотр определения анафилаксии и методических указаний по терапии провели в 2019 году по инициативе WAO, в 2021 году специалисты EAACI также обновили клинические рекомендации. В соответствии с этими документами анафилаксию считают серьёзной системной реакцией гиперчувствительности с обычно быстрым началом и потенциально **опасными для жизни** нарушениями дыхания и/или кровообращения, которые могут возникать **без типичных кожных проявлений**. Диагноз устанавливают, опираясь на наличие одного из двух сценариев^{7,8}.

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистых оболочек или того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или покраснение, опухшие губы/язык/нёбный язычок) и как минимум присутствие одного из следующих симптомов-комплексов:

- респираторные нарушения (одышка, хрипы, бронхоспазм, стрidor, снижение значения пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
- снижение артериального давления или симптомы дисфункции органов-мишеней (гипотония, обморок, недержание мочи);
- тяжёлые желудочно-кишечные симптомы (острая спастическая боль в животе, повторяющаяся рвота), особенно после воздействия непищевого аллергена.

2. Острое начало (от нескольких минут до нескольких часов) артериальной гипотензии или бронхоспазма или отёка гортани после воздействия известного или весьма вероятного для пациента аллергена даже при отсутствии типичных проявлений со стороны кожи.

Как видно, анафилаксию верифицируют в основном по **клиническим признакам**, которые развиваются после

воздействия известного или потенциального триггера. Однако это состояние зачастую **трудно диагностировать**: симптомы могут отличаться у разных пациентов. Кроме того, они неодинаковы даже у одного и того же человека при последующих эпизодах анафилаксии.

В целом до 10-летнего возраста жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности больше распространена у мальчиков⁹, далее показатели выравниваются. После 13 лет заболеваемость, а также вероятность тяжёлых случаев и смертность начинают снова увеличиваться в мужской популяции (это связывают преимущественно с лекарственным воздействием)¹⁰.

Клинические фенотипы анафилаксии в определённой мере **зависят от триггера**: обычно пища связана со рвотой, тошнотой, болями в животе, диареей, тогда как лекарства и яд насекомых независимо от возраста — с артериальной

Лабораторные исследования: опора или помеха?

При наличии описанных клинических сценариев лабораторные исследования для верификации анафилаксии «здесь и сейчас» **не нужны**: во время развёртывания приступа они могут задерживать введение адреналина или даже препятствовать ему. Тем не менее биомаркёры могут быть полезны для ретроспективного подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики в сложных случаях.

Наибольшее значение имеет уровень триптазы: её повышение обладает высокой **положительной прогностической ценностью** (93%). За рубежом для анализа рекомендуют взять образец крови через 1–2 ч после появления симптомов и заморозить сыворотку для дальнейших исследований⁷. Полученное значение необходимо сравнить с тем, какое будет спустя 24 ч после исчезновения признаков гиперчувствительности.

В отечественных клинических рекомендациях время первого забора крови для исследования несколько иное: от 15 мин до 3 ч после возникновения первых симптомов анафилаксии. При этом в комментариях указано, что уровень сывороточной триптазы может повышаться и при других состояниях (инфаркт миокарда, травма, эмболия амниотическими водами, синдром внезапной младенческой смерти, мастоцитоз), а сам тест недоступен к экстренному применению в широкой клинической практике¹¹.

[Фенотип анафилаксии в определённой степени зависит от триггера: обычно пища связана со рвотой, тошнотой, болями в животе, диареей, а лекарства и яд насекомых — с артериальной гипотензией.]

* В зарубежных руководствах по анафилаксии упоминают преимущественно адреналин, тогда как в отечественных клинических рекомендациях — эпинефрин.

гипотензией^{12,13}. Что касается питания, то чрезмерный ответ чаще других способны вызвать яйца, рыба, глютенсодержащие продукты. Коровье молоко — типичный аллерген для детей младшего возраста, к распространённым триггерам в педиатрической популяции относят также арахис, лесные орехи и морепродукты¹⁴.

Решают минуты

Эпинефрин, введённый в практику лечения анафилаксии десятки лет назад, и по настоящее время остаётся **вмешательством первой линии**¹⁵. Хотя все современные руководства **настоятельно рекомендуют** этот метод лечения, клиническая практика показывает, что использование препарата у нуждающихся в нём пациентов составляет около 50% от потребности, а часть исследований демонстрирует уровень **ниже 25%**¹⁶.

Возможными причинами этого могут быть **недостаток знаний** у врачей и страх перед сердечно-сосудистыми побочными эффектами, связанными с эпинефрином. Иногда недоиспользование объясняют **слабыми качественными доказательствами** в поддержку рекомендаций по применению препарата.

В частности, до сих пор есть только наблюдательные исследования, причём ни одно из них не сравнивает эпинефрин с его отсутствием в отношении **критических исходов**, в то же время доказательная

база этого средства сильнее, чем у антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов²⁰. Как медицинский персонал, так и родители часто **не решаются** вводить эпинефрин, несмотря на данные, показывающие снижение рисков неблагоприятного исхода после его инъекции на **догопитальном этапе**²¹. Важно знать, что потенциальные нежелательные реакции (учащённое сердцебиение, тремор, тревога) более распространены у взрослых, обычно носят **преходящий характер** и редко требуют специфического лечения.

Справедливости ради нужно отметить, что у некоторых пациентов с анафилаксией не наблюдают неблагоприятных последствий даже без применения эпинефрина²². Однако результат в каждом конкретном случае невозможно предсказать, поэтому все ситуации **системной гиперчувствительности** следует рассматривать как **потенциально опасные** для жизни и вводить препарат, как только становятся очевидными признаки анафилаксии.

Раствор эпинефрина (1 мг/мл) вводят внутримышечно в переднелатеральную поверхность верхней трети бедра в дозе 0,01 мг/кг массы тела. **Максимальная разовая доза** у пациентов старше 12 лет составляет 0,5 мг, у детей 6–12 лет — 0,3 мг, в возрасте до 6 лет — 0,15 мг¹¹. **Не рекомендуют** делать подкожные инъекции, так как при них ниже пик концентрации и отсрочено начало действия препарата (8±2 против 34±14 мин)²³. Внутривенный путь так-

же не используют для первоначального лечения, за исключением периоперационного периода²⁰.

При необходимости внутримышечную инъекцию повторяют **через 5 мин** после первого введения²⁴. Большинство пациентов отвечают на **одну или две дозы** эпинефрина, однако иногда требуется больше. В этой ситуации необходима организация **внутривенной инфузии** препарата с мониторингом сердечной деятельности.

В случае госпитализации за первой дозой эпинефрина следует также **быстрая инфузия** солевых растворов (0,9% раствор хлорида натрия из расчёта 10–20 мл/кг) для коррекции относительной гиповолемии, а также дополнительная подача кислорода через лицевую маску^{8,25}. Антигистаминные препараты, кортикостероиды и β_2 -адреноблокаторы следует использовать только в качестве средств **терапии 2–3-й линии**. К сожалению, эти группы до сих пор применяют при анафилаксии чаще, поэтому крайне важно следить за тем, чтобы они не служили заменой и **не вызывали задержку** введения эпинефрина²⁰.

Вредная и упрямая

Согласно систематическому обзору и метаанализу (2021), примерно каждому десятому пациенту с реакцией гиперчувствительности необходимо повторное введение эпинефрина²⁶. При этом есть больные, у которых симптомы **не удаётся купировать**, несмотря на очередную инъекцию препарата, — в этой ситуации речь идёт о **рефрактерной анафилаксии**.

Такое состояние, вероятно, обусловлено продолжающимся высвобождением медиаторов воспаления и недостатком циркулирующего эпинефрина из-за его субоптимальной дозы, а также снижения объёма циркулирующей крови или тахифилаксии. В течение нескольких минут после воздействия аллергена может произойти экстравазация плазмы, эквивалентная одной трети общего количества, а венозный возврат часто нарушен даже у пациентов без **клинически очевидных гемодинамических нарушений**²⁷.

Факторы риска рефрактерной анафилаксии до конца не определены. У детей этот вариант системной гиперчувствительности **наиболее вероятен** при наличии

Что остаётся в тени?

Главная причина анафилаксии у детей — пища (66%), за ней следуют укусы насекомых (19%) и употребление медикаментов (5%)^{17,18}. Сложность представляют случаи, когда точную причину гиперчувствительности не удаётся идентифицировать. Это состояние называют **идиопатической анафилаксией**, её частота доходит до 26%.

И здесь не последнюю роль отводят так называемым скрытым аллергенам пищи. По мере взросления ребёнка его рацион питания становится всё более разнообразнее, в том числе за счёт готовых блюд на заказ. Как правило, такие варианты состоят из множества ингредиентов и могут содержать аллергенные белки в **минимальных (следовых) количествах**.

С настороженностью стоит относиться к упоминанию на этикетках **возможного содержания** горчицы, сельдерея, люпина, гороха, натуральных красителей и консервантов (речь не об основном составе блюда, а о случайном попадании этих компонентов из-за особенностей производства). Скрытые аллергены могут послужить причиной **тяжёлой реакции** гиперчувствительности и внести свой вклад в статистику идиопатической анафилаксии¹⁹.

бронхиальной астмы в анамнезе, быстром появлении симптомов анафилаксии (менее чем через 5 мин после воздействия аллергена), тахикардии и артериальной гипотензии²⁸.

Когда признаки анафилаксии сохраняются после двух внутримышечных инъекций эпинефрина, переходят к внутривенному применению препарата в разведении до 1:10 000 (1 мл раствора эпинефрина на 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида). При неэффективности таких мероприятий дальнейший шаг — инфузия эпинефрина 0,1 мкг/кг в минуту с титрованием дозы до 1 мкг/кг в минуту для купирования приступа¹¹.

Важно помнить, что риск побочных эффектов при внутривенном введении эпинефрина **значительно больше**, чем при внутримышечном. Превышение дозы или быстрая скорость введения способны вызвать тяжёлые сердечно-сосудистые осложнения и даже смерть, поэтому необходим **постоянный мониторинг** сердечной деятельности и артериального давления. Кроме того, такую манипуляцию может выполнять только врач, имеющий опыт применения вазопрессоров.

Молчаливое возвращение

Не существует единого мнения относительно определения **двухфазной анафилаксии**, но в основном под ней понимают **новую реакцию**, возникающую в ближайшие 3 сут после исчезновения первоначальных симптомов²⁹. Частоту этого явления оценивают в диапазоне от 1 до 23% от всех случаев анафилаксии^{30–32}. Разброс показателей можно объяснить отсутствием **общепринятых** дефиниций, хотя ещё в 2011 году WAO предложила **свои критерии** двухфазной анафилаксии³³:

- рецидив симптомов происходит **без повторного** воздействия триггера;
- новый эпизод развивается спустя 1 ч или менее, но не позднее 72 ч после разрешения первоначального;
- повторная реакция имеет достаточную тяжесть — требует введения эпинефрина или длительной госпитализации.

Иногда в литературе можно встретить другие временные границы (48–78 ч), а также уточнение, что повторяющиеся

[Превышение дозы или быстрая скорость введения эпинефрина способны вызвать тяжёлые осложнения и смерть, поэтому необходим постоянный мониторинг сердечной деятельности и артериального давления.]

симптомы или результаты обследования должны соответствовать **принятым критериям** анафилаксии. Специфические методы терапии двухфазной реакции недостаточно изучены — в настоящее время стандартная практика **идентична** лечению первичного эпизода.

Механизм, лежащий в основе двухфазной аллергической реакции, неизвестен. В числе возможных причин — различные типы иммунных реакций, большая доза аллергена (например, препарат, введённый внутривенно) или его длительное воздействие (пища), **неадекватное лечение** первоначального эпизода или просто возобновление временно прерванного первоначального приступа.

Предсказать вероятность возникновения двухфазной реакции **крайне сложно**. В качестве предикторов разные исследователи называют анафилаксию в анамнезе, воздействие **неизвестного провоцирующего фактора**, наличие диареи и свистящего дыхания во время первого эпизода³⁴, необходимость **повторных доз** эпинефрина и другие³⁵. Часто в перечне также фигурирует позднее введение препарата — более, чем через **60 мин** после появления симптомов³⁶.

Эксперты склоняются к тому, что своевременная (до 30 мин) инъекция эпинефрина снижает частоту рецидива (примерно на 23%)³⁷. Это, вероятно, может объяснить редкость повторных эпизодов в азиатских странах, где раннее применение препарата — распространённая практика, например, в Японии его используют у 84,4% пациентов при общемировом показателе в 45–54%³⁸.

Однако, согласно систематическому обзору EAACI (2020), из-за низкой достоверности доказательств **нельзя утверждать**, что эпинефрин предотвращает двухфазные анафилактические реакции. Хотя антигистаминные препараты и глюкокортикоиды часто используют в попытке избежать возврата симптомов, большинство исследований не продемонстрировали аналогичную способность и для этих средств^{39,40}.

Сложный вопрос, связанный с двухфазной аллергической реакцией, — в течение какого времени необходимо наблюдать пациентов после первого приступа, чтобы не пропустить рецидив? Для обеспечения оптимальной безопасности важно определить интервал, достаточно длинный, чтобы «поймать» людей **из группы риска** и одновременно с этим избежать ненужной по продолжительности госпитализации⁴¹.

В соответствии с обновлёнными в 2023 году **российскими клиническими рекомендациями**, при анафилаксии показана экстренная госпитализация в стационар с отделением интенсивной терапии и реанимации на срок **не менее 12–24 ч** с возможным продлением на 2–3 сут. В течение 3–4 нед могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем, поэтому на такой же срок требуется амбулаторное наблюдение¹¹.

За рубежом подход иной, например, в Великобритании рекомендации Национального института здравоохранения и медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предписывают **обязательно госпитализировать детей** в возрасте до 16 лет и наблюдать остальных больных в течение 6–12 ч (хотя некоторые эксперты отмечают, что такая длительность позволяет выявить только 50% рецидивов). В этой же стране существует стратегия по ведению пациентов, основанная на стратификации риска^{20,42,43}.

1. Выписка возможна через 2 ч при сочетании следующих факторов:

- хорошего ответа (в течение 5–10 мин) на однократную дозу эпинефрина, введённую в первые 30 мин после начала реакции;
- полного исчезновения симптомов;
- у пациента есть автоинжекторы с эпинефрином, и он умеет ими пользоваться;
- после выписки пациент может находиться под наблюдением специалистов.

2. Необходимо наблюдение в течение минимум 6 ч после исчезновения симптомов, если:

- для купирования реакции потребовалось ввести две дозы эпинефрина внутримышечно;

- двухфазная реакция в анамнезе.

3. Необходимо наблюдение в течение не менее 12 ч после исчезновения симптомов при наличии хотя бы одного признака:

- тяжёлой реакции, потребовавшей введения более двух доз эпинефрина;

- у пациента тяжёлая бронхиальная астма в анамнезе или настоящий приступ анафилаксии был с выраженными дыхательными нарушениями;

- возможно продолжение абсорбции аллергена (например, приём лекарств замедленного высвобождения);

- госпитализация произошла ночью или пациент не сможет отреагировать на очередное ухудшение;

- пациент проживает в районе, где своевременный доступ к неотложной помощи затруднён.

Инжектор про запас

Анафилаксия — системная жизнеугрожающая реакция, решающее значение имеют **быстрое распознавание** симптомов приступа и своевременное терапевтическое вмешательство. Однако введение препарата первой линии часто запаздывает, особенно у пациентов до 2-летнего возраста, из-за **трудностей диагностики**. Впрочем, сложности с оказанием помощи возникают даже у взрослых с отягощённым аллергоанамнезом: пациенты с бронхиальной астмой получают надлежащее лечение в среднем **только через 60 мин** после появления симптомов, а с сенсibilизацией к пищевым аллергенам — в течение 30 мин¹⁶.

Другая причина задержки введения эпинефрина — отсутствие **экстренного доступа** к препарату. Кроме того, у оказывающих помощь есть страх перед

применением адреналина из-за нехватки навыков — сообщают о ситуационных ошибках, когда средство вводят внутривенно или **неверно дозируют**, что чревато развитием тяжёлой артериальной гипертонии, стенокардии, инфаркта миокарда, кардиогенного шока, инсульта и фатальных тахикардий⁴⁴.

Один из наиболее важных прорывов в лечении анафилаксии произошёл в 1970-х годах с изобретением автоинжекторов, которые позволили пациентам **самостоятельно вводить** препарат, минуя долгую медицинскую подготовку. Устройства представляют собой одно-разовые шприцы с эпинефрином в дозе 0,3 и 0,5 мг для взрослых и подростков, 0,15 мг — для детей с массой 15–30 кг. С 2020 года появились автоинжекторы, содержащие 0,1 мг, для маленьких пациентов⁴⁵. При нажатии на кнопку спуска и удержании в течение 3 сек действующее вещество вводится в мышцу. Применение такого устройства сокращает время инъекции в среднем на 70 сек по сравнению с набором препарата вручную из ампулы и вызывает меньшее количество ошибок при введении⁴⁶.

Одна из проблем автоинжекторов — стандартная доза, которая при «неподходящей» массе тела может быть **неэффективной**. Именно поэтому у подростков применение 500 мкг имеет более благоприятный профиль действия по сравнению с 300 мкг, не вызывая при этом повышения вероятности системных побочных эффектов. В то же время главным подходом к назначению эпинефрина считают необходимость **титрования дозы** до нужного результата. Таким образом, для первого введения предпочтительнее автоматическое устройство из-за скорости и простоты использования, а последующие инъекции (при необходимости) выполнять шприцем с иглой²⁰. Отметим, что современные руководства предлагают всем пациентам с риском анафилаксии всегда иметь при себе **два автоинжектора**, что связано с вероятностью рефрактерной и двухфазной форм^{47,48}.

В идеале после первого приступа все пациенты и/или их родители должны пройти обучение по распознаванию симптомов анафилаксии и иметь при себе **письменный план** неотложных действий в случае их возникновения. Пострадавшим необходимо предоставить два автоинжектора с эпинефрином (или рецепты на них), а также **наглядно продемонстрировать**, как их использовать^{49,50}.

Однако реальность, как всегда, далека от идеала: уровень применения автоинжекторов во внебольничных случаях, по результатам исследований, составляет от **11,8 до 55%**, а после первого эпизода рецепт или рекомендации применять устройства получают только 15–37% пациентов^{51,52}. Непосредственно после приступа обучение неотложной помощи проходят **7,9% детей**, а консультирование по предотвращению влияния триггера анафилаксии — лишь 30,7%, и только треть пострадавших обращается к аллергологу для определения дальнейшей тактики⁵³.

Любопытно, что около 75% клиницистов, которые обучают использованию инжекторов, не могут корректно продемонстрировать их применение, и не все врачи в целом знают, как это правильно делать. Верной техникой введения эпинефрина владеют от одной трети до половины пациентов с анафилаксией, и только 44% сообщают, что умеют обращаться с устройствами⁵⁴. Менее 30% больных постоянно носят их с собой, многие не следят за сроком годности препарата, не обновляют регулярно свои рецепты или вообще не имеют их⁵⁵. Одним из факторов, ограничивающих доступ к инжекторам, остаётся их высокая цена⁵⁶.



И без того коварная анафилаксия иногда проявляется в виде необычных форм — **рефрактерной и двухфазной**. Необходимо дальнейшее изучение факторов, вызывающих и усиливающих по времени и силе симптомы гиперчувствительности. Пока первое и главное средство терапии таких состояний — эпинефрин, а дополняет его **продлённое наблюдение** после первого эпизода. **SP**

[У подростков применение 500 мкг эпинефрина имеет более благоприятный профиль действия по сравнению с 300 мкг, не вызывая при этом повышения вероятности системных побочных эффектов.]

Литература и источники

1. Ring J., Grosber M., Brockow K., Bergmann K.C. Anaphylaxis // *Chem. Immunol. Allergy*. 2014. Vol. 100. P. 54–61. [PMID: 24925384]
2. Cohen S.G., Zelaya-Quesada M., Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. №2. P. 331–336. [PMID: 12170279]
3. Turner P.J., Campbell D.E., Motosue M.S., Campbell R.L. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8. №4. P. 1169–1176. [PMID: 31786255]
4. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A. et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review // *Allergy*. 2019. Vol. 74. №6. P. 1063–1080. [PMID: 30688375]
5. Ko B.S., Kim J.Y., Seo D.W. et al. Should adrenaline be used in patients with hemodynamically stable anaphylaxis? Incident case control study nested within a retrospective cohort study // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 20168. [PMID: 26837822]
6. Lin Y.Y., Chiu C.C., Chang H.A. et al. Comparison of clinical manifestations, treatments, and outcomes between Vespidae sting and Formicidae sting patients in the Emergency department in Taiwan // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17. №17. P. 6162. [PMID: 32854269]
7. Tarczoń I., Cichocka-Jaroszyńska E., Knapp A., Kwinta P. The 2020 update on anaphylaxis in paediatric population // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022. Vol. 39. №1. P. 13–19. [PMID: 35369644]
8. Muraro A., Worm M., Aliviani C., Cardona V. et al. Anaphylaxis: EAACI guidelines, 2021 update // *Allergy*. 2022. Vol. 77. №2. P. 357–377. [PMID: 34343358]
9. Pouessel G., Turner P.J., Worm M. et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies // *Clin. Exp. Allergy*. 2018. Vol. 48. №12. P. 1584–1593. [PMID: 30288817]
10. Kim S.Y., Kim M.H., Cho Y.J. Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions // *Allergol. Int.* 2018. Vol. 67. №1. P. 96–102. [PMID: 28602247]
11. Анафилактический шок: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. 2-й пересмотр. М., 2023. — URL: https://ga-ci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf.
12. Chong K.W., Ruiz-Garcia M., Patel N. et al. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124. №5. P. 473–478. [PMID: 31923546]
13. Tarczoń I., Jedynak-Wąsowicz U., Lis G. et al. Is the clinical manifestation of anaphylaxis in children influenced by the trigger of reaction? // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2021. Vol. 38. №5. P. 788–797. [PMID: 34849125]
14. Turner P.J., Baumert J.L., Beyer K. et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? // *Allergy*. 2016. Vol. 71. №9. P. 1241–1255. [PMID: 27138061]
15. Grabenhenrich L.B., Dölle S., Ruëff F. et al. Epinephrine in severe allergic reactions: The European anaphylaxis register // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol. 6. №6. P. 1898–1906. [PMID: 29606638]
16. Mullins R.J., Wainstein B.K., Barnes E.H. et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013 // *Clin. Exp. Allergy*. 2016. Vol. 46. №8. P. 1099–1110. [PMID: 27144664]
17. Grabenhenrich L.B., Dölle S., Moneret-Vautrin A. et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European anaphylaxis registry // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. №4. P. 1128–1137. [PMID: 26806049]
18. Jahnz-Rozyk K., Raciborski F., Śliwczyński A.M. et al. Anaphylaxis in Poland: the epidemiology and direct costs // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017. Vol. 34. №6. P. 573–579. [PMID: 29422823]
19. Skypala I.J. Food-induced anaphylaxis: role of hidden allergens and cofactors // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 673. [PMID: 31001275]
20. Dodd A., Hughes A., Sargant N. et al. Evidence update for the treatment of anaphylaxis // *Resuscitation*. 2021. Vol. 163. P. 86–96. [Epub ahead of print] [PMID: 33895231]
21. Trainor J.L., Pittsenbarger Z.E., Joshi D. et al. Outcomes and factors associated with prehospital treatment of pediatric anaphylaxis // *Pediatr. Emerg. Care*. 2022. Vol. 38. №1. P. 69–74. [PMID: 32544141]
22. Turner P.J., Jerschow E., Umasunthar T. et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. №5. P. 1169–1178. [PMID: 28888247]
23. Wang Q., Pittman L., Healey A. et al. Ideal body position for epinephrine autoinjector administration // *Allergy Asthma Proc.* 2021. Vol. 42. №2. P. 147–152. [PMID: 33685560]
24. Dribin T.E., Michelson K.A., Monuteaux M.C. et al. Timing and predictors of repeat epinephrine administration among children hospitalized for anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8. №4. P. 1400–1402. [PMID: 31605763]
25. McLure M., Eastwood K., Parr M., Bray J. A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis // *Resuscitation*. 2021. Vol. 159. P. 137–149. [PMID: 33068641]
26. Patel N., Chong K.W., Yip A.Y.G. et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol. 148. №5. P. 1307–1315. [PMID: 33862009]
27. Ruiz-Garcia M., Bartra J., Alvarez O. et al. Cardiovascular changes during peanut-induced allergic reactions in human subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol. 147. №2. P. 633–642. [PMID: 32707226]
28. Olabbari M., Vazquez P., Gonzalez-Posada A. et al. Risk factors for severe anaphylaxis in children // *J. Pediatr.* 2020. Vol. 225. P. 193–197. [PMID: 32544480]
29. Lee S., Bellolio M.F., Hess E.P. et al. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: A systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015. Vol. 3. №3. P. 408–416. [PMID: 25680923]
30. Lee S., Sadosty A.T., Campbell R.L. Update on biphasic anaphylaxis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 16. №4. P. 346–351. [PMID: 27253484]
31. Lieberman P., Nicklas R.A., Randolph C. et al. Anaphylaxis — a practice parameter update 2015 // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol. 115. №5. P. 341–384. [PMID: 26505932]
32. Kraft M., Scherer Hofmeister K., Ruëff F. et al. Risk factors and characteristics of biphasic anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8. №10. P. 3388–3395. [PMID: 32763470]
33. Simons F.E., Arduoso L.R., Bilò M.B. et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis // *World Allergy Organ. J.* 2011. Vol. 4. №2. P. 13–37. [PMID: 23268454]
34. Lee S., Bellolio M.F., Hess E.P., Campbell R.L. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2. №3. P. 281–287. [PMID: 24811018]
35. Shaker M.S., Wallace D.V., Golden D.B.K. Anaphylaxis — a 2020 practice parameter update, systematic review, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 145. P. 1082–1123. [PMID: 32001253]
36. Lee S., Peterson A., Lohse C.M. et al. Further evaluation of factors that may predict biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. №5. P. 1295–1301. [PMID: 28888253]
37. Liu X., Lee S., Lohse C.M. et al. Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: A prospective cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8. №4. P. 1230–1238. [PMID: 31704438]
38. Ikegawa K., Morikawa E., Nigo A. et al. Epidemiology of anaphylaxis and biphasic reaction in Japanese children // *Acute Med. Surg.* 2021. Vol. 8. №1. P. e688. [PMID: 34327006]
39. Nagata S., Ohbe H., Jo T. et al. Glucocorticoids and rates of biphasic reactions in patients with adrenaline-treated anaphylaxis: A propensity score matching analysis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022. Vol. 183. №9. P. 939–945. [PMID: 35526528]
40. Alqurashi W., Ellis A.K. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. №5. P. 1194–1205. [PMID: 28888249]
41. Højlund S., Søe-Jensen P., Perner A. et al. Low incidence of biphasic allergic reactions in patients admitted to intensive care after anaphylaxis // *Anesthesiology*. 2019. Vol. 130. №2. P. 284–291. [PMID: 30418213]
42. Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment: Clinical guideline / National institute for health and care excellence (NICE). — URL: www.nice.org.uk/guidance/CG134.
43. Kim T.H., Yoon S.H., Hong H. et al. Duration of observation for detecting a biphasic reaction in anaphylaxis: A meta-analysis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 179. №1. P. 31–36. [PMID: 30763927]
44. ISMP National medication error reporting program. Horsham, PA.: Institute for safe medication practices. — URL: <https://www.ismp.org/error-reporting-programs>.
45. Brown J.C., Simons E., Rudders S.A. Epinephrine in the management of anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9. №1. P. 604. [PMID: 32276687]
46. Asch D., Pfeifer K.E., Arango J. et al. Benefit of epinephrine autoinjector for treatment of contrast reactions: Comparison of errors, administration times, and provider preferences // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017. Vol. 209. №2. P. 363–369. [PMID: 28570127]
47. Kraft M., Dölle-Bierke S., Turner P.J. et al. EAACI task force clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe // *Clin. Transl. Allergy*. 2020. Vol. 10. P. 12. [PMID: 32426107]
48. Casale T.B., Wang J., Nowak-Węgrzyn A. Acute at home management of anaphylaxis during the Covid-19 pandemic // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8. №6. P. 1795–1797. [PMID: 32315792]
49. Cha L.M., Lee W.S., Han M.Y., Lee K.S. The timely administration of epinephrine and related factors in children with anaphylaxis // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. №19. P. 5494. [PMID: 36233364]
50. Whyte A.F., Soar J., Dodd A. et al. Emergency treatment of anaphylaxis: Concise clinical guidance // *Clin. Med. (Lond.)*. 2022. Vol. 22. №4. P. 332–339. [PMID: 35882481]
51. Kilger M., Range U., Vogelberg C. Acute and preventive management of anaphylaxis in German primary school and kindergarten children // *BMC Pediatr.* 2015. Vol. 15. P. 159. [PMID: 26471996]
52. Li P.H., Chua G.T., Leung A.S.Y. et al. Hong Kong anaphylaxis consortium consensus statements on prescription of adrenaline autoinjectors in the acute care setting // *Asia Pac. Allergy*. 2021. Vol. 11. №1. P. e1. [PMID: 33604271]
53. Dubus J.C., Lê M.S., Vitte J. et al. Use of epinephrine in emergency department depends on anaphylaxis severity in children // *Eur. J. Pediatr.* 2019. Vol. 178. №1. P. 69–75. [PMID: 30269250]
54. Mahoney B., Walklet E., Bradley E., O'Hickey S. Improving adrenaline autoinjector adherence: A psychologically informed training for healthcare professionals // *Immun. Inflamm. Dis.* 2019. Vol. 7. №3. P. 214–228. [PMID: 31290265]
55. Sato S., Yanagida N., Ito K. et al. Current situation of anaphylaxis in Japan: Data from the anaphylaxis registry of training and teaching facilities certified by the Japanese society of allergology. Secondary publication // *Allergol. Int.* 2023. Vol. 72. №3. P. 437–443. [PMID: 36588001]
56. Tarczoń I., Jedynak-Wąsowicz U., Lis G. et al. Intervention in anaphylaxis: the experience of one paediatric centre based on NORA reports // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2021. Vol. 38. №2. P. 235–243. [PMID: 36751538]