

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный  
детский специалист  
аллерголог-иммунолог  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

 **А.Н. Пампура**

« 4 » февраль 2021г.

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 3  
от « 4 » апрель 2021г.



**АНАФИЛАКСИЯ У ДЕТЕЙ:  
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно - методическое пособие № 16

УДК: 612.017.3-053.2-07/08

ББК: 52.722.3

А-64

**Учреждения-разработчики:**

ГБУ города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы, Научно-исследовательский институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»

**Авторский коллектив:**

**Плавунов Н.Ф.** – заведующий кафедрой скорой медицинской помощи лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист МЗ РФ по скорой медицинской помощи в ЦФО РФ, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н., профессор

**Пампура А.Н.** – заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н.

**Захарова И.Н.** – заведующий кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор

**Османов И.М.** - главный врач ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», директор Университетской педиатрической клиники ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н., профессор

**Есакова Н.В.** – старший научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н.

**Кадышев В.А.** – доцент кафедры скорой медицинской помощи лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий организационно-методическим отделом ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н.

**Гончарова Н.А.** – старший врач скорой медицинской помощи отдела организации контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы.

**Под общей редакцией:** д.м.н., профессора Н.Ф. Плавунова

**Рецензенты:**

**Ревякина В.А.** – заведующий отделением аллергологии Клиники ФГБУН «Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии» д.м.н., профессор

**Корсунский И.А.** – руководитель консультативно-диагностического центра детской аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Н.Г. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н., доцент

## **Аннотация**

В настоящем учебно-методическом пособии представлена информация по диагностике, основным методам обследования и оказания ургентной помощи детям аллергологического профиля с признаками анафилаксии. Материал представлен в максимально концентрированной форме, основанный на собственном многолетнем опыте коллектива авторов.

Анафилаксия часто встречается в структуре вызовов выездных бригад скорой медицинской помощи. Актуальность данной проблемы заключается в необходимости своевременной и точной диагностики анафилаксии, проявляющейся разнообразными формами, особенно на догоспитальном этапе. Правильная интерпретация объективных и инструментальных данных, необходима для установления диагноза заболевания и является условием успешного лечения пациента.

Учебно-методическое пособие предназначено для медицинских работников, оказывающих скорую и неотложную медицинскую помощь, а также для педиатров, аллергологов-иммунологов, врачей общей практики и для обучающихся в медицинских образовательных учреждениях среднего, высшего и дополнительного профессионального образования.

**А64 Анафилаксия у детей: тактика ведения и лечения/учебно-методическое пособие /сост. Плаунов Н.Ф., Пампура А.Н., Захарова И.Н., Османов И.М., Есакова Н.В., Кадышев В.А., Гончарова Н.А. // Серия «Скорая и неотложная медицинская помощь». – Вып. 25. – М.: Мегapolis, 2021. – 35с.**

### **Серия «Скорая и неотложная медицинская помощь»**

Основана в 2015 году

Выпуск 25

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в учебно-методическом пособии

ISBN....

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2021  
© ГБУ «СС и НМП им. А. С. Пучкова» ДЗМ, 2021  
© Коллектив авторов, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение .....	6
1. Определение и история развития анафилаксии.....	6
2. Этиология анафилаксии.....	7
3. Патогенез анафилаксии.....	11
4. Клиническая картина анафилаксии.....	15
5. Диагностика анафилаксии.....	21
6. Дифференциальная диагностика анафилаксии.....	24
7. Лечение анафилаксии.....	29
8. Алгоритм действий выездного персонала скорой и неотложной медицинской помощи при анафилаксии у детей.....	31
9. Профилактика анафилаксии.....	33
10. Литература.....	33

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСИТ	– аллерген-специфическая иммунотерапия
АФ	– анафилаксия
АШ	– анафилактический шок
ВВЛ	– вспомогательная вентиляция легких
ДН	– дыхательная недостаточность
ИАФ	– идиопатическая анафилаксия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– иммунные комплексы
ИНАФ	– инсектная анафилаксия
ЛАФ	– лекарственная анафилаксия
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПАФ	– пищевая анафилаксия
РКВ	– рентгенконтрастные вещества
САД	– систолическое артериальное давление
ФАТ	– фактор активации тромбоцитов
ЭКГ	– электрокардиография
IgE	– иммуноглобулины класса E
IgG	– иммуноглобулины класса G
SpO <sub>2</sub>	– насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
sIgE	– специфические иммуноглобулины класса E
FcεRI	– высокоаффинные рецепторы
FiO <sub>2</sub>	– фракция кислорода во вдыхаемой смеси

## ВВЕДЕНИЕ

### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНАФИЛАКСИИ

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями под термином анафилаксия (АФ) понимают жизнеугрожающую системную реакцию гиперчувствительности [2]. АФ характеризуется быстрым началом с развитием потенциально жизнеугрожающих симптомов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, и обычно, хотя не всегда, ассоциирована с проявлением симптомов со стороны кожи и слизистых.

Впервые феномен АФ был описан в экспериментальных работах, проведенных учеными Charles Richet и Paul Portier в 1901 году, в ходе которых исследователи вводили собакам актинотоксин *Physalia physalis* (термически обработанный в сублетальных дозах) с целью развития защитного иммунного ответа [15]. В одном из опытов было отмечено неожиданное наблюдение. Собаке по кличке Нептун вводили возрастающую дозу актинотоксина: 14 января после введения актинотоксина симптомы не возникли; 22 января – появился незначительный зуд и небольшое диспноэ; 10 февраля – через несколько секунд после инъекции животное резко ослабло, стало задыхаться, возникла рвота со слизью и кровью, кровавая дефекация, ступор и животное скончалось в течение 25 мин. Этот феномен и получил название анафилаксия (*φύλαξις* по-гречески означает «защита», а *ανα* – «против»). В 1913 г. за работы по АФ Charles Richet получил Нобелевскую премию в области физиологии и медицины.

#### Распространённость анафилаксии

За последние несколько десятилетий отмечается неуклонный рост как аллергических заболеваний в целом, так и АФ. В общей популяции заболеваемость АФ варьирует от 50 до 112 эпизодов на 100 000 человек в год, а частота составляет 0,3-5,1% [22]. В Европе общая заболеваемость АФ оценивается от 1,5 до 7,9 случаев на 100 000 человек в год и частота – 0,3%, т.е. приблизительно 1 из 300 европейцев в определенный момент жизни сталкивается с АФ [14]. Эпидемиологические показатели заболеваемости АФ в детской популяции варьируют в достаточно широких пределах и составляют от 1 до 761 случаев на 100 000 человек в год, распространенность АФ колеблется от 0,04% до 1,8%, [21]. Одной из причин, подобного разброса данных является возраст пациентов. Показатели частоты АФ у детей в возрасте 0-4 лет почти в 3 раза выше, чем в других возрастных группах, в ряде работ максимальная частота анафилактических реакций выявляется в возрастном диапазоне от 0 до 9 лет [4].

На сегодня прослеживается однозначная тенденция роста заболеваемости АФ среди детей. Анализ базы данных отделений неотложной помощи клиник Нью-Йорка свидетельствует о четырехкратном увеличении госпитализаций, связанных с АФ у пациентов в возрасте до 20 лет [11]. В Австралии среди детей до 4-х лет отмечено увеличение госпитализаций в

связи с АФ с 4,1 до 19,7 случаев на 100 000 человек в год [16]. Показатели заболеваемости АФ у детей напрямую зависят от триггера анафилактических реакций и возраста рассматриваемой группы пациентов. Пищевая аллергия является доминирующим триггером анафилактических реакций у детей раннего возраста, что определяет высокую частоту пищевой АФ у данной группы пациентов, тогда как у подростков и пациентов более старшего возраста лидирующие позиции начинает занимать лекарственная аллергия и соответственно лекарственная АФ [4]. В Российской Федерации исследования эпидемиологических показателей АФ носят единичный «пилотный» характер и не отражают реальных статистических показателей.

В городе Москве выездными бригадами «Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» из выполненных вызовов к детям с аллергическими реакциями в 2019г. и 2020г. «анафилактический шок» регистрировался в 0,07% случаев. Во всех случаях медицинская эвакуация детей выполнена в экстренной форме в многопрофильные педиатрические стационары.

Несмотря на очевидную тенденцию повсеместного увеличения заболеваемости и частоты АФ, смертность от АФ за последние 20 лет остается относительно стабильной во всех возрастных группах и составляют не более 1 случая на 1 000 000 населения в год [18].

## 2. ЭТИОЛОГИЯ АНАФИЛАКСИИ

Этиология АФ крайне разнообразна и зависит от многих факторов (пол, возраст, территория проживания пациентов, культура жизни и питания и многое др.). В качестве триггеров АФ могут выступать пищевые продукты, лекарственные препараты, укусы насекомых, латекс, физические факторы и т.д., поэтому в зависимости от этиологического триггера, выделяют следующие виды АФ:

**Пищевая анафилаксия (ПАФ).** Пищевая аллергия в детской популяции является одной из наиболее распространенных и значимых причин АФ. Удельный вес ПАФ среди всех случаев анафилактических реакций у детей достигает 80%. Несмотря на огромный ассортимент, потребляемых продуктов, наиболее частыми причинами ПАФ у взрослых и детей являются: арахис, орехи деревьев (кешью, бразильский орех, грецкий орех, черный орех, фундук), молоко, куриное яйцо, рыба и морепродукты. При этом значимость определенных аллергенов для развития ПАФ у детей варьирует в зависимости возраста. Для детей раннего возраста в возникновении АФ доминирующее значение имеют аллергены коровьего молока и куриного яйца (рис. 1), а у детей более старшего возраста преобладают рыба/морепродукты (рис. 2), орехи деревьев, арахис и фрукты [4, 18].

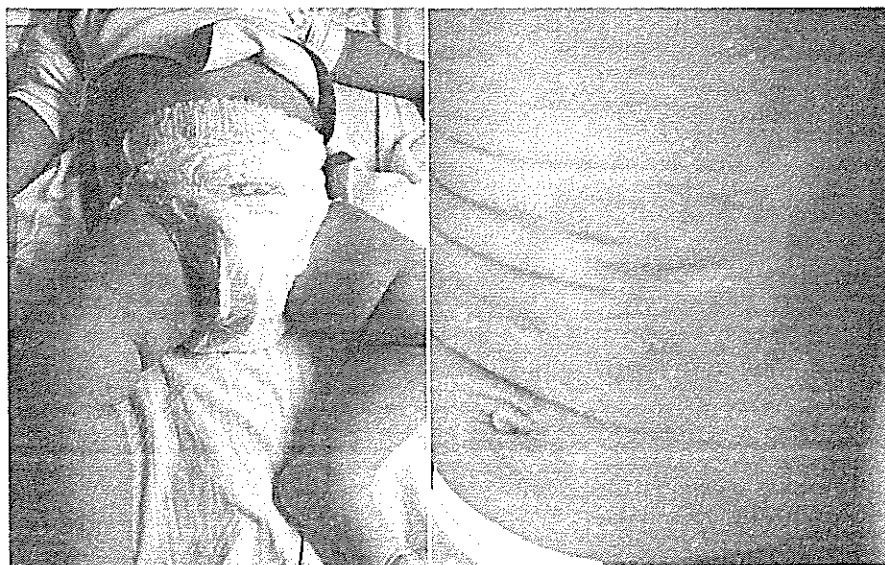


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 1. Мальчик 11 месяцев. Симптомы со стороны кожи при анафилаксии на белок коровьего молока.

Рис. 2. Мальчик 10 лет. Симптомы со стороны кожи при анафилаксии на рыбу, 3-х кратная рвота и бронхообструкция (случайное употребление ложки салата, содержащего консервированную рыбу).

Вместе с тем, практически любая пища может стать причиной ПАФ у детей. Так, даже у детей раннего возраста известны случаи анафилактических реакций, при употреблении продуктов, менее характерных для данного возраста: семян (кунжут, горчица), редкого вида мяса (например, карibu, кита), продуктов пчеловодства. Причиной ПАФ, нередко могут выступать аллергены из скрытых источников, например, продукты с неправильной маркировкой, различные лекарственные средства, содержащие остаточные количества пищевого аллергена, в частности пробиотики, витаминные комплексы и др. Развитие ПАФ возможно не только при употреблении продукта в пищу, но и при случайном контакте кожи ребенка с пищевыми продуктами или вдыхании аэрозольных частиц пищи при ее приготовлении.

**Лекарственная анафилаксия (ЛАФ).** Лекарственные препараты занимают второе место после пищевых продуктов среди причин развития анафилактических реакций у детей, приобретая лидирующую позицию к подростковому и взрослому периоду. В детской популяции наиболее частыми триггерами ЛАФ являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и антибактериальные препараты (преимущественно  $\beta$ -лактамы – пенициллины (наибольшее число документированных смертей от АФ)). Кроме того, триггерами ЛАФ могут выступать миорелаксанты, рентгенконтрастные средства (РКВ), местные анестетики, хлоргексидин, красители (триарилметановые красители, метиленовый синий и др.), биологические триггеры (сыворотка против яда змеи, антилимфоцитарный глобулин, вакцины, препараты для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ)), таргетные препараты и т.д. (рис. 3 а, б). Развитие АФ возможно и при диагностических мероприятиях с использованием



аллергенов (например, при проведение кожного аллeрготестирования) (рис. 4)

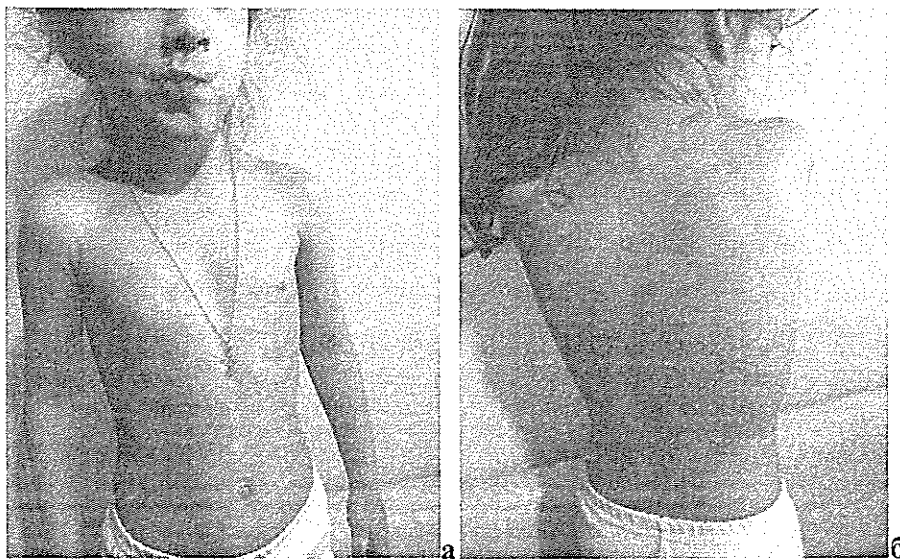


Рис. 3 а, б. Девочка 7 лет. Симптомы со стороны кожи при анафилактики на лекарственный препарат (парацетамол)

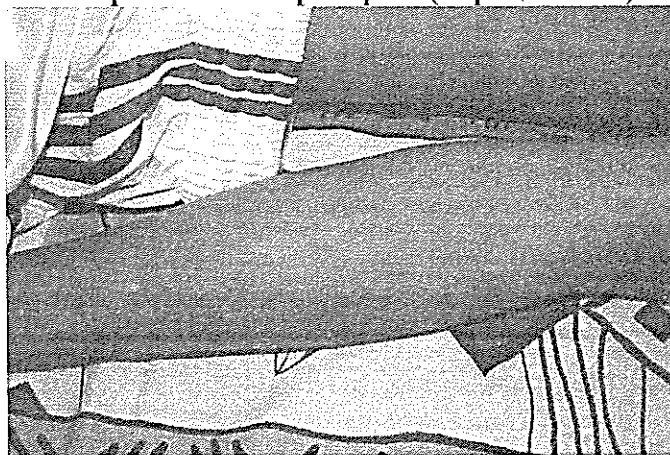


Рис. 4. Мальчик 14 лет. Анафилаксия после проведения кожных аллeрготестов. Симптомы со стороны кожи (генерализованная эритема, отечность, зуд). Артериальное давление 70/30 мм рт.ст. Выраженная бронхообструкция. Эпизод анафилактики купирован после 2 дозы адреналина

**Периоперационная анафилаксия** – анафилактические реакции, возникающие в период воздействия общей анестезии. Триггерами данного вида АФ наиболее часто выступают лекарственные препараты, используемые во время оперативных вмешательств (миорелаксанты и антибиотики, РКВ, коллоидные растворы и т.д.) и латекс. Выделение данного вида АФ, безусловно, оправдано в связи с многочисленными клиническими и патофизиологическими событиями, возникающими при проведении анестезии.

**Латекс-индуцированная анафилаксия.** Причиной данного вида АФ могут выступать различные изделия, содержащие латекс (резину): катетеры, перчатки, презервативы, бандажи, резинки, пластыри, манжетки, бытовые предметы (расчески, ножницы и т.д.) и т.д. Кроме того, некоторые пищевые продукты, обладают перекрестной аллергией к латексу (банан, авокадо, киви, каштаны) и могут провоцировать АФ у латекс-сенситизированных

пациентов. Повышенную вероятность аллергических реакций на латекс, в том числе и АФ, имеют дети, перенесшие многократные оперативные вмешательства, прежде всего, связанные с расщелиной позвоночника (*spina bifida*), с врожденными дефектами мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта; операции в неонатальном периоде.

**Инсектная анафилаксия (ИНАФ)** – АФ, возникающая на укусы насекомых, а также при соприкосновении, вдыхании частиц тел или продуктов их жизнедеятельности. Наиболее тяжелые реакции развиваются при ужалениях насекомыми, относящимися к отряду перепончатокрылых (*Hymenoptera*) и практически исключительно к семействам пчелиных (*Apidae*) и ос (*Vespidae*) (рис. 5).

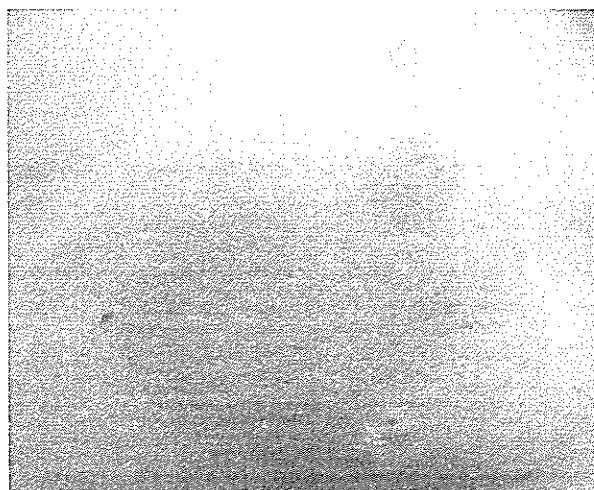
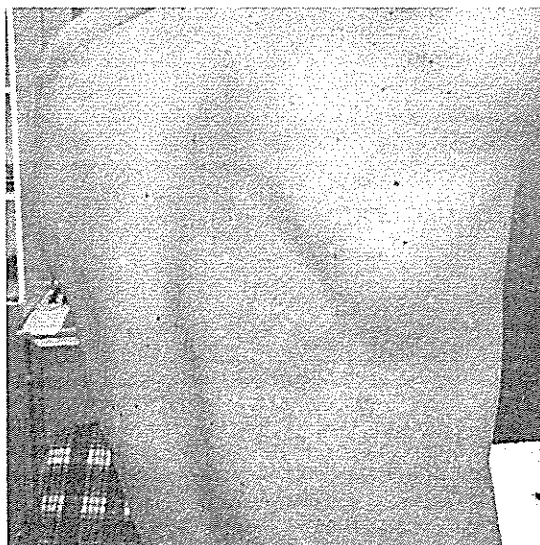


Рис. 5. Симптомы со стороны кожи при анафилаксии на ужаление осы

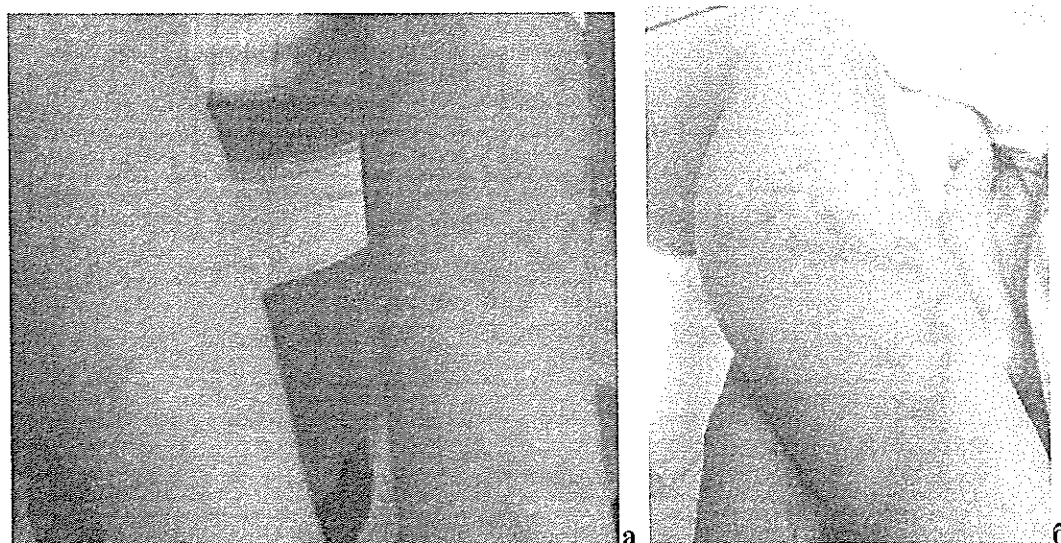
**Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой.** Причиной такой АФ может выступать физическая нагрузка, которая осуществляется через 2-4 часа после употребления, предположительно, аллергенного продукта (пшеница и другие зерновые, морепродукты, орехи деревьев, бобовые, овощи, фрукты, мясо и др.), либо исключительно физическая нагрузка без дополнительного (пищевого) фактора. У детей и лиц молодого возраста наиболее часто АФ, индуцированная физической нагрузкой связана с интенсивными аэробными видами спорта (длительный бег, футбол, аэробика и т.д.), вместе с тем низкие энергоемкие занятия (например, быстрая ходьба, сельскохозяйственные работы) также способны инициировать анафилактическую реакцию (рис. 6).



**Рис. 6. Пациент 17 лет. Симптомы со стороны кожи (эритема, уртикарии, зуд) при анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой**

**Анафилаксия, индуцированная физическими факторами.** Причиной АФ в этой ситуации могут выступать физические факторы, например, холод. При этом решающее значение имеет резкое снижение общей температуры тела (купание в холодном водоеме, холодный ветер и т.д.).

**Идиопатическая анафилаксия (ИАФ).** В случае если у пациента имеют место симптомы, соответствующие диагностическим критериям АФ, а установить причинно-значимые факторы АФ не удастся, возможна постановка диагноза ИАФ (рис. 7 а, б).



**Рис 7 а, б. Кожные симптомы при анафилаксии: нарастающая эритема, бронхообструкция, развившиеся без очевидного триггера (идиопатическая анафилаксия)**

### **3. ПАТОГЕНЕЗ АНАФИЛАКСИИ**

В зависимости от патогенеза анафилактических реакций выделяют иммунную (IgE- и не-IgE-опосредованную) АФ, в которой задействованы различные иммунные механизмы, неиммунную АФ и ИАФ, причина и

патогенез которой не известны (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика различных механизмов патогенеза анафилаксии**

<b>Вид анафилаксии</b>	<b>Механизм анафилаксии</b>
Иммунная анафилаксия – «аллергическая анафилаксия»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgE - опосредованная анафилаксия: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ вовлечение IgE</li> </ul> </li> <li>• Не-IgE-опосредованная анафилаксия: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ вовлечение IgG</li> <li>✓ вовлечение ИК</li> </ul> </li> </ul>
Неиммунная анафилаксия - «неаллергическая анафилаксия»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямая активация тучных клеток</li> <li>• Комплимент-зависимая анафилаксия</li> </ul>
Идиопатическая анафилаксия	Механизм не известен

Иммунная АФ может протекать по I, II и III типам иммунопатологических реакций. В детской популяции IgE-опосредованная АФ встречается наиболее часто, и в подавляющем большинстве случаев именно она определяет тяжелые реакции к пищевым продуктам. Основными механизмами неиммунной АФ являются: прямая активация тучных клеток и комплимент-зависимые реакции.

**IgE-опосредованная анафилаксия**

В основе патогенеза IgE-опосредованной АФ лежит типичная аллергическая реакция немедленного типа, обусловленная взаимодействием специфических иммуноглобулинов класса E (sIgE-антител) с релевантными аллергенами. Специфические IgE-антитела обладают высоким сродством к высокоаффинным рецепторам (FcεRI), которые экспрессируются на поверхности тучных клеток и базофилов. Эти клетки представляют собой основной источник медиаторов анафилактических реакций. Кроме того, FcεRI рецепторы располагаются на поверхности других клеток: нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках и тромбоцитах. Даже незначительное количество аллергена приводит к связыванию sIgE-антител с FcεRI рецепторами, в результате чего происходит дегрануляция эффекторных клеток и высвобождение из них предварительно и вновь синтезированных медиаторов воспаления. В дальнейшем действие медиаторов аллергического воспаления вызывает развитие характерных клинических симптомов АФ.

**Не-IgE-опосредованная анафилаксия**

Механизм иммунной не-IgE-опосредованной АФ может быть связан с вовлечением IgG-антител или иммунных комплексов (ИК) [6]. При развитии IgG-опосредованной АФ аллерген взаимодействует со специфическим IgG-антителом и далее этот комплекс взаимодействует с Fcγ рецепторами

моноцитов/макрофагов. В клинической практике, высоковероятно подобный патогенез АФ имеет место в ответ на инфузию высоких доз лекарственных препаратов или терапию моноклональными антителами.

### **Комплимент-зависимая анафилаксия**

Имеются клинические доказательства индукции АФ агентами, которые непосредственно вызывают активацию комплемента при отсутствии специфичных к триггеру IgE- или IgG- антител. Подобная ситуация может наблюдаться при гемодиализе (особенно при первом использовании новой диализной мембраны), протаминовой нейтрализации гепарина, введении РКВ, инфузии препаратов в виде липосом, использовании амфифильных липидов и полиэтиленгликоля. Возможность комплемент-опосредованной АФ связана с наличием на тучных клетках, базофилах, других миелоидных и эндотелиальных сосудистых клетках человека рецепторов к анафилатоксинам - C3a, C5a.

### **Анафилаксия, опосредованная прямым воздействием триггера на тучные клетки и базофилы**

Существует ряд препаратов, способных индуцировать АФ у лиц чувствительных к ним, без приведения в действие механизмов образования иммуноглобулинов или активации системы комплемента. К данным лекарственным средствам относятся сульфатированный гепарин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антибиотики (в том числе ванкомицин и фторхинолоны), опиаты и миорелаксанты (рис 8 а, б).



**Рис. 8 а, б. Девочка 1г. 3 мес. Симптомы со стороны кожи при анафилаксии на антибактериальный препарат (амоксциллин)**

В целом патогенез АФ определяется развитием иммунных и неиммунных механизмов в ответ на воздействие триггера, что ведет к активации эффекторных клеток (тучных клеток, базофилов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов и т.д.), синтезу и высвобождению последними множества медиаторов (гистамин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и цистеинил-лейкотриены, брадикинин и др.), которые воздействуют на шоковые органы, вызывая разнообразные клинические симптомы анафилактических реакций (бронхоспазм, гипотония, крапивница, отек и т.д.).

### **Факторы, усиливающие анафилаксию**

Развитие иммунологической, патохимической и патофизиологической стадий аллергической реакции в виде клинических проявлений АФ зависит от ряда обстоятельств, к которым можно отнести как аллерген-связанные (например, количество и способ попадания аллергена, его физико-химические и биологические характеристики и т.д.), так и не зависящие от последнего факторы. Воздействия, несвязанные с аллергеном, которые могут повысить вероятность развития АФ, обычно описываются как факторы риска, индуцирующие более тяжелые симптомы АФ при тех же дозах аллергена. Считается, что с их участием развивается до 18% всех эпизодов АФ у детей и до 30% у взрослых [4].

В настоящее время можно выделить три группы факторов риска развития АФ:

- **усиливающие факторы**, влияющие на иммунологический механизм аллергии I типа;
- **сопутствующие заболевания**;
- **кофакторы**, не действуют непосредственно на IgE-опосредованную аллергическую реакцию [13].

**Усиливающие факторы** – снижают пороговый уровень реакции или делают симптомы более тяжелыми за счет прямого влияния на иммунологические механизмы (на I-й тип иммунопатологической реакции). К усиливающим факторам относят: физические нагрузки, острые вирусные и бактериальные инфекции, прием лекарственных препаратов (НПВС, ингибиторов протонной помпы (ИПП)), алкоголь и менструация. Чувствительность к различным усиливающим факторам зависит от аллергена, являющегося триггером АФ. Усиливающие факторы оказывают три основных эффекта на развитие АФ:

1. Снижение пороговой дозы триггера: АФ возникает при низких дозах аллергена, без усиливающего воздействия АФ не развивается.
2. Развитие более тяжелых симптомов АФ при той же дозе аллергена.
3. Прорыв ранее приобретенной клинической толерантности: возникновение АФ при экспозиции аллергена, к которому у пациента ранее развилась толерантность.

**Физические нагрузки** – это самый известный усиливающий фактор АФ. Существует отчетливая связь интенсивности физического напряжения и возникающих симптомов АФ (от единичных уртикарий до тяжелой АФ). К актуальным механизмам воздействия физического фактора на развитие АФ относят: перераспределение общего кровотока и развитие структурно-функциональных нарушений эпителия желудочно-кишечного тракта, ведущие к повышению поступления пищевых аллергенов из кишечника; увеличение осмолярности и снижение рН стимулируют эффекторные клетки к высвобождению гистамина; повышение активности некоторых ферментов и концентрации провоспалительных цитокинов.

**НПВС** повышают проницаемость желудочно-кишечного тракта, а также продукцию лейкотриенов, действуя на метаболизм арахидоновой кислоты, что в свою очередь имеет аддитивный эффект в совокупности с другими медиаторами аллергического воспаления (например, гистамином).

**Алкоголь** может являться усиливающим фактором АФ и это надо учитывать у подростков. Механизм действия алкоголя связан с повышением всасывания протеинов за счет развития повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта и перераспределения кровотока.

**Инфекционные заболевания**, особенно их ранние фазы, повышают вероятность развития АФ. Механизмы усиления АФ инфекцией мало понятны, однако можно предположить значение ряда неспецифических факторов: изменение осмотического давления крови; перераспределение кровотока; повышение проницаемости слизистых, что ведет к повышению проникновения в кровь аллергенов и т.д. Вклад в развитие АФ у детей с острыми инфекциями может вносить фармакотерапия, в частности, использование НПВС и других препаратов. Одним из факторов, способствующим АФ, механизм действия которого недостаточно понятен, является **температурный режим**, в частности холод или жара могут усиливать тяжесть аллергических реакций у детей, том числе АФ.

**Сопутствующие заболевания** определяют более тяжелые анафилактические реакции и повышенную летальность при АФ. Такими заболеваниями являются: бронхиальная астма, пигментная крапивница/системный мастоцитоз и различные сердечно-сосудистые заболевания.

**Кофакторы**, определяются как подгруппа факторов риска, не влияющих на развитие IgE-опосредованной реакции. Данные кофакторы разнообразны: индивидуальные характеристики субъекта (например, подростки); психологическое состояние (например, эмоциональный стресс, голодание), лекарственные препараты (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента); социально обусловленные (например, доступность эпинефрина и, связанная с этим тревожность).



#### 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНАФИЛАКСИИ

Анафилаксия представляет собой острую ситуацию, возникающую в течение секунд-минут, обычно в течение 2-х часов после контакта с предположительным аллергеном и характеризуется развитием симптомов со стороны кожи и/или слизистых, респираторного тракта, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. В соответствии с новыми клиническими критериями АФ, предложенными и утвержденными в 2020 г. Мировой Ассоциацией Аллергологов [22], АФ высоковероятна, когда у пациента присутствует любой один из 2-х критериев, представленных в таблице 2.

Таблица 2

**Клинические критерии анафилаксии**  
(World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020)

Критерий	Характеристика симптомов
1	Острое начало болезни (минуты-несколько часов) с вовлечением кожи и/или слизистых (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ-языка-язычка) И ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ ОДНО ИЗ СЛЕДУЮЩЕГО: А. Вовлечение респираторного тракта (например, диспное, свисты-бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха и гипоксемия); В. Снижение артериального давления и ассоциированные с этим симптомы со стороны шоковых органов (например, гипотония (коллапс), синкопе, недержание); С. Тяжелые гастроинтестинальные симптомы (например, тяжелые спастические абдоминальные боли, повторная рвота), особенно после экспозиции непищевых аллергенов
2	Острое возникшая гипотензия* или бронхоспазм или вовлечение гортани** после экспозиции известного или высоковероятного аллергена для данного пациента (минуты – несколько часов***), даже в отсутствии типичного вовлечения кожи

\*Гипотензия определена как снижение систолического артериального давления более чем на 30% от индивидуального показателя, ИЛИ у детей до 10 лет: систолическое артериальное давление менее чем  $(70 \text{ мм Hg} + [2 \times \text{возраст в годах}])$ . Взрослые: систолическое артериальное давление менее  $<90 \text{ мм Hg}$ .  
\*\*Ларингеальные симптомы включают: стридор, изменения голоса, одинофагия.  
\*\*\*Большинство аллергических реакций возникают в течение 1-2 часов после экспозиции, и обычно значительно быстрее. Реакции могут быть отсроченные для некоторых пищевых аллергенов ( $\alpha$ -Gal) или в контексте иммунотерапии возникают в течение 10 часов после их употребления.

Принципиальным отличием данных критериев, от ранее существующих, является возможность рассмотрения в качестве маркеров АФ изолированных объективных респираторных или сердечно-сосудистых симптомов после экспозиции конкретного аллергена, даже без вовлечения кожи/слизистой. Эта позиция крайне важна, в связи с рядом обстоятельств: у 5-10% детей, особенно с тяжелой АФ симптомы со стороны кожных покровов не наблюдается; редко, но возможно отсутствие кожных симптомов



в первые минуты после воздействия триггера; отсутствие в данных ситуациях своевременной диагностики, и, следовательно, оптимальной терапии может оказаться фатальным для пациента. Необходимо отметить, что по мнению экспертов 2 критерий распространяется приблизительно на 20-30% детей с АФ, поступающих в отделения экстренной помощи.

При развитии АФ наиболее часто проявляются симптомы со стороны кожных покровов и слизистой оболочки в виде:

- крапивницы (обычно генерализованной);
- эритемы (чаще распространенной);
- зуда;
- ангиоотека (отека языка, губ, мягкого неба, ушных раковин, периорбитального отека и т.д.);
- контактной крапивницы при контакте с аллергеном (рис. 9 а, б).

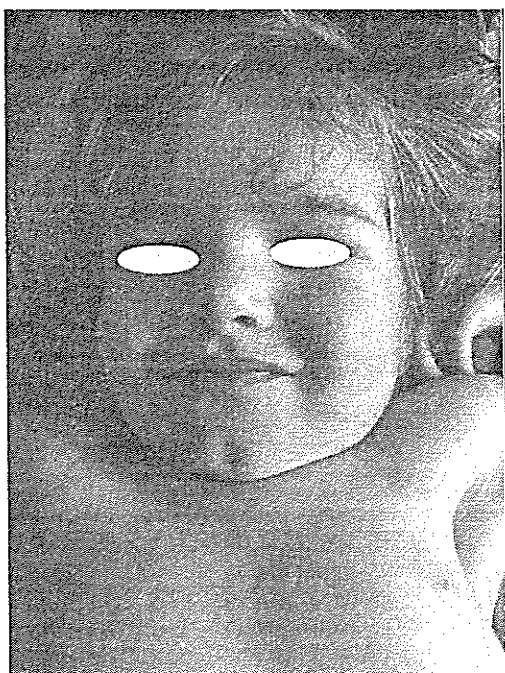


Рис. 9 а



Рис. 9 б

Рис 9. а, б. Девочка 3г. 2 мес. Кожные симптомы при анафилаксии на лекарственный препарат (ибупрофен)

При оценке кожных проявлений важно задать вопросы как ребенку, так и его родителям, направленные на выявление особенностей высыпаний:

Как быстро сыпь/отек возникли после воздействия; как долго существовали и где располагались элементы; бывали ли раньше аналогичные высыпания и отек; был ли зуд, жар, чувство распирания и другие ощущения

Необходимо выяснить была ли у ребенка температура в период возникновения элементов, отмечались ли какие-либо другие симптомы,

характерные для инфекционных заболеваний, в какое время суток возникли высыпания и т.д. Эти вопросы в определенной степени позволят объективизировать клинические симптомы и структурировать направленность диагностического поиска. Исключить многочисленные вирусные заболевания – вирусную экзантему, при которых возможны респираторные симптомы и т.д.; исключить мастоцитоз; кожные заболевания, связанные с развитием только локализованных высыпаний (различные формы контактных дерматитов, обострения атопического дерматита и т.д.), не ассоциированных с системными реакциями (рис. 10, 11 а, б).

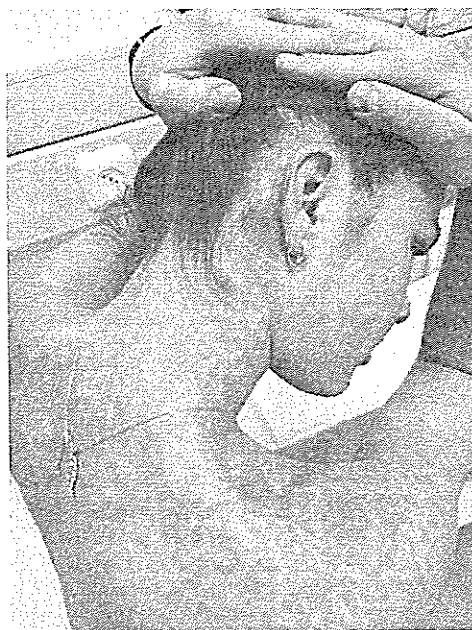


Рис. 10. Корь, период высыпаний, 2-й день

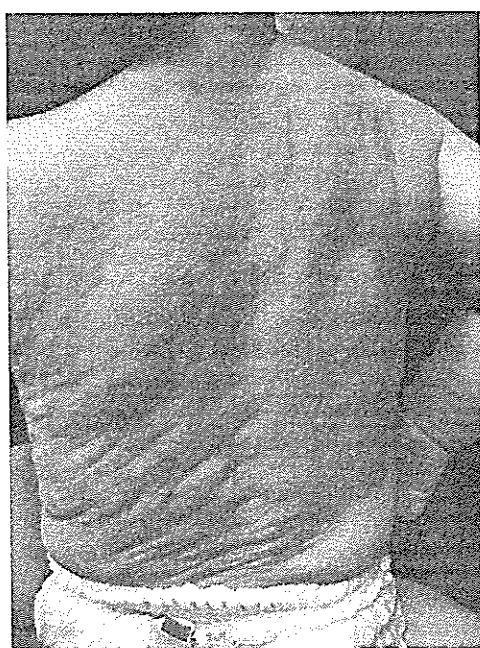


Рис. 11 а, б. Мальчик 1 год. Системный мастоцитоз

Респираторный тракт, наряду с кожными проявлениями АФ, занимает

второе место по частоте возникновения симптомов у детей, при этом наиболее частым из них является кашель. Последний, связанный с употреблением пищи у детей первых лет жизни, может быть обусловлен большим количеством причин – введением прикорма более плотной консистенции, нарушением координации глотания, срыгиванием, аспирацией и т.д. В этой связи особое значение в контексте АФ приобретает анализ обстоятельств развившегося острого эпизода кашля или затруднения дыхания. В частности, если ребенок ранее употреблял данный продукт без развития соответствующих симптомов, вероятность АФ, индуцированной релевантным продуктом минимальна.

Среди других респираторных проявлений анафилактических реакций у детей можно отметить: осиплость и изменение голоса, першение в горле, чувство удушья, стридор, свистящие хрипы, затруднение как вдоха, так и выдоха. Кроме того, проявлениями АФ может быть выраженная ринорея, возникшая при контакте с аллергеном, в том числе пищевым.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта особенно характерны для клинической картины АФ у детей раннего возраста. У детей первого года жизни вовлечение гастроинтестинальной системы в виде рвоты, схваткообразных болей в животе, диареи могут быть основным проявлением АФ, с минимальным участием других органов и систем, нередко уступая лишь симптомам со стороны кожи и/или слизистых [1]. Подобные данные определенно подчеркивают значимость симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, как важного клинического критерия для постановки диагноза АФ у детей первого года жизни. Однако, следует учитывать, что рвота и абдоминальные боли в принципе достаточно часто встречаются у детей особенно первых лет жизни и могут быть связаны с рефлюксами, запорами, инфекциями, острыми хирургическими заболеваниями, не-IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями и т.д., поэтому интерпретация изолированного абдоминального синдрома, как диагноза АФ, более чем сомнительна.

Кардиоваскулярные симптомы АФ могут включать гипотонию, обморок, спутанность сознания, головокружение, тахикардию и мышечную гипотонию. В группе детей раннего и дошкольного возраста симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются реже относительно подростков и взрослых пациентов, однако нередко данная тенденция связана в большей степени с отсутствием мониторинга артериального давления либо соответствующего оборудования, необходимого размера манжета тонометра, а также трудностями измерения артериального давления, в случае выраженного беспокойства маленького ребенка [19].

Наряду с известными симптомами АФ со стороны кожных покровов, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта для детей раннего возраста типичны поведенческие реакции. Описание

последних родителями достаточно характерно:

- «виснут»,
- «мямлят»,
- «прикладываются»,
- «клюют»,
- «засыпают» и т.д.

У части детей при АФ возникают более редкие симптомы – слюнотечение, постоянный крик и плач.

Таким образом, прослеживается ряд обстоятельств, значительно затрудняющих установление диагноза АФ у детей раннего возраста: первый эпизод АФ, наличие не ярко выраженных и быстро исчезающих симптомов, технические трудности их объективизации и мониторингования. Дети раннего возраста не могут описать симптомы и активно предъявить жалобы, поэтому ряд субъективных проявлений невозможно оценить, а наличие неспецифических симптомов крайне сложно интерпретировать. Поэтому в данной ситуации внимание врача должно быть обращено к выяснению контакта с предполагаемым аллергеном.

Выделяют 3 степени тяжести течения АФ. Без учета возраста, тяжесть АФ определяется по симптомам задействованных систем и оценивается по наиболее страдающей системе органов (Таблица 3).

Таблица 3

### Оценка тяжести анафилаксии

[Sampson H.A. et al., 2006]

Тяжесть	Кожа	Желудочно-кишечный тракт	Респираторный тракт	Сердечно-сосудистая система	ЦНС
1	Внезапный зуд глаз и носа. Генерализованный зуд, эритема, крапивница, ангиоотек	Оральный зуд, чувство покалывания во рту, незначительный отек губ, тошнота и/или рвота, умеренные боли в животе	Заложенность носа и/или ринорея, чувство зуда в горле или удушье, стеснение в груди	Тахикардия (повышение числа сердечных сокращений более чем на 15 уд/мин)	Изменение активности, чувство тревоги, усталость
2	Симптомы, указанные выше	Симптомы, указанные выше, выраженные приступообразные боли в животе, диарея, повторяющаяся рвота	Симптомы, указанные выше, кашель, дисфония, «лающий» кашель, нарушение глотания, стридор, одышка, приглушенный голос, хрипы	Симптомы, указанные выше	Спутанность сознания, страх смерти, сонливость
3	Симптомы, указанные выше	Симптомы, указанные выше, непроизвольная дефекация	Симптомы, указанные выше, цианоз или сатурация <92%, остановка дыхания	Гипотензия и/или коллапс, аритмия, выраженная брадикардия и/или остановка сердца	Потеря сознания

**Анафилактический шок (АШ)** – наиболее тяжелое проявление АФ (2-3 степени тяжести), сопровождающееся 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 [2].

В течении АШ также различают несколько степеней тяжести, однако в педиатрической практике их выделение достаточно проблематично. Как правило, у детей ориентируются на быстро нарастающую тахикардию, являющуюся первым признаком гипотонии [19] и уровень снижения систолического артериального давления, с учетом возраста ребенка.

В зависимости от характера течения анафилактической реакции выделяют несколько редких форм АФ:

**1. Бифазная анафилаксия** – это повторное появление симптомов АФ, после их исчезновения, с начала анафилактической реакции, без повторного воздействия аллергена, степень тяжести последующих симптомов обычно не усиливается. Время между начальной реакцией и второй волной может составлять от 1 до 78 часов, наиболее часто встречается при ПАФ [10], однако истинная распространенность таких реакций не известна.

**2. Продленная анафилаксия** – это анафилактическая реакция, продолжающаяся в течение длительного времени (от часов до нескольких суток, в исключительных случаях - недель) без промежутка исчезновения симптомов, связанных с сердечно-сосудистой и/или дыхательной системой. Распространенность продленной АФ остается неизвестной. Считается, что приблизительно у ¼ всех больных с АФ отмечаются пролонгированные симптомы (до 3 недель).

В рамках тяжелой АФ выделяют, так называемую, **рефрактерную АФ**. Под данным термином понимают АФ, при которой сохраняются симптомы, несмотря на введение не менее 2-х доз эпинефрина. При сохранении симптомов (рефрактерностью) понимают отсутствие ожидаемой нормализации клинических проявлений (т.е. быстрое повышение артериального давления, бронходилатация, и т.д.). В разрезе с рефрактерной АФ дополнительно выделяют **возвратную АФ**, под которой понимают множественные эпизоды анафилактических реакций, возникающие во время определенного времени, при этом они отвечают на терапию эпинефрином [12].

## **5. ДИАГНОСТИКА АНАФИЛАКСИИ**

**Диагноз АФ** – это в первую очередь клинический диагноз, который устанавливается на основании анамнеза, физикального осмотра и выявляемых у пациента симптомов, как правило, характеризующихся острым началом (минуты – часы) после контакта с предположительным триггером, и соответствующих одному или нескольким клиническим критериям АФ [22]. В рамках физикального осмотра обязательным являются мониторинг АД,

пульса, частоты дыхательных движений, оксигенации с целью определения степени тяжести АФ, возможность развития АШ.

При сборе анамнеза важно уточнить обстоятельства, при которых развились симптомы системной реакции [2]:

1. Триггер: ведение ЛС, употребление пищевого продукта, ужаление насекомым, проведение АСИТ и т.д., возможно отсутствие триггера.

2. Время возникновения реакции: внезапное развитие характерных симптомов (через минуты, часы) после воздействия триггера, часто быстрое прогрессирование симптомов.

3. Наличие у пациента факторов, повышающих риск развития тяжелого течения АФ (пожилой возраст, сопутствующая патология: бронхиальная астма и другие хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистая патология, мастоцитоз, прием блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.)

Важно, что отсутствие в анамнезе эпизодов системных реакций и аллергии не могут исключить диагноза АФ, а подавляющее большинство анафилактических реакций у детей особенно первых лет жизни происходит впервые.

### **Лабораторная диагностика анафилаксии**

На сегодняшний день не существует универсальных лабораторных показателей, способных с высокой вероятностью диагностировать АФ, однако некоторые из них могут быть полезными для подтверждения диагноза и верификации причинно-значимого триггера. В рамках диагностики АФ выделяют специфические и неспецифические тесты, а также дополнительные тесты необходимые в ряде случаев для проведения дифференциального диагноза АФ [4].

### **Неспецифические тесты**

К неспецифическим тестам относятся определение концентрации триптазы, гистамина и ряда других медиаторов системных реакций. Уровень неспецифических медиаторов острого воспаления необходимо оценивать (проводить забор крови) непосредственно во время эпизода АФ, тогда как вне острой реакции их уровень может не отличаться от референсных показателей.

### **Триптаза**

**Триптаза** — это нейтральная сериновая протеаза, содержащаяся в секреторных гранулах тучных клеток, поэтому уровень этого фермента в плазме является маркером, отражающим активацию (дегрануляцию) данных клеток. В рамках диагностики АФ рекомендуется определение уровня сывороточной триптазы в крови (нормальный уровень от 1 до 11,4 нг/мл PhadiaAB, Uppsala, Швеция) во временном интервале от 15 минут до 3-х часов после возникновения первых симптомов АФ. Измерение уровня триптазы наиболее информативно при АФ, возникающей при ужалении

насекомыми или введении лекарственных препаратов.

Важно, что низкие или нормальные уровни триптазы не исключают диагноз АФ. Например, в случае АФ, вызванной пищевыми продуктами, даже если взятие крови проведено в оптимальное время, уровень триптазы редко значительно увеличивается и считается малоинформативным. Кроме того, есть пациенты с изначально низким базальным уровнем триптазы, которые при развитии АФ могут иметь увеличение концентрации данного фермента, но в рамках референсных значений. Поэтому для повышения диагностической значимости данного теста рекомендуется определение базального уровня сывороточной триптазы в крови повторно в динамике на фоне здоровья после перенесенной анафилактической реакции, при этом повышение уровня триптазы в острый период АФ до  $[1,2 \times \text{базальный уровень триптазы} + 2 \text{ мг/дл}]$  рассматривается как диагностически значимое для АФ. Следует также учитывать, что у детей младше 6-9 месяцев нормальный уровень общей триптазы выше, чем у детей более старшего возраста, подростков и взрослых.

### Гистамин

Гистамин является одним из наиболее значимых медиаторов IgE-опосредованных аллергических реакций. Не меньшую роль гистамин играет для развития большинства клинических симптомов АФ. Пик уровня гистамина плазмы обычно приходится на 5-15-ю минуту после начала АФ и затем уровень снижается до базального показателя через 60 минут из-за высокой активности ферментов: N-метилтрансферазы и диаминооксидазы. С учетом динамики этих процессов, использование гистамина, как неспецифического маркера АФ, возможно лишь при сборе образцов крови в течение первых 15 минут от начала реакции, что в большинстве случаев в условиях реальной практики невозможно. Метаболиты гистамина более стабильны и могут обнаруживаться в плазме и моче в течение 30–60 минут от начала развития АФ, но их нормальный уровень не исключает наличие АФ. В этой связи информативность определения концентрации гистамина в плазме и/или его метаболитов в моче, как маркера АФ остается сомнительной.

Помимо озвученных неспецифических маркеров АФ в настоящее время активно изучается роль других перспективных маркеров дегрануляции тучных клеток и базофилов, таких, как карбоксипептидаза АЗ, химаза, фактор активации тромбоцитов, ангиотензинпревращающий фермент и др.

### Специфические тесты

К специфическим тестам относятся выявление сенсibilизации (определение специфических IgE-антител *in vitro*; кожные аллeрготесты) к возможным причинно-значимым аллeргенам (пищевым, лекарственным, инсектным, латексу) и редко установление ее клинической значимости —

провокационные тесты. Аллергологическое обследование, в отличие от неспецифических тестов, проводится отсрочено, через 4-6 недель после перенесённого острого эпизода АФ. Для выявления сенсibilизации при подозрении на АФ в подавляющем большинстве случаев оптимально определение специфических IgE-антител с использованием тест-системы *ImmunoCap*, которая обладает высокой информативностью, а также мультиплексной диагностической платформы *ISAC*. Важно отметить, что отсутствие выявляемой сенсibilизации к конкретному аллергену не исключает этот триггер как причину АФ, особенно в ситуации, если реакция была при очевидном воздействии аллергена (безусловно, при этом учитывается частота/возможность экспозиции аллергена вне острой реакции).

Потенциальная вероятность побочных реакций при выполнении кожных проб значительно ограничивает их использование у детей, лиц с тяжелой соматической патологией, в случаях среднетяжелой и тяжелой АФ. Провокационные тесты у детей с АФ в анамнезе проводятся с одной целью – ввести в пищевой рацион ранее исключаемый продукт. Тесты используются лишь через достаточно продолжительное время (2 и более лет) после возникновения последней системной реакции, когда предполагается, что у ребенка развилась толерантность. Для обоснования данного предположения необходим тщательный сбор анамнеза и результаты аллергологического обследования, свидетельствующие об экстремально низкой вероятности системной реакции при проведении провокационного теста.

## **6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНАФИЛАКСИИ**

Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка пациента с остро возникшими симптомами в большой доле случаев должна проводиться с учетом возможного диагноза АФ, в свою очередь, ребенку с подозрением на АФ нужно также исключать ряд других возможных состояний. Дифференциальный диагноз анафилактических реакций проводится с заболеваниями, для которых характерны схожие симптомы со стороны слизистых и кожи (крапивница, системный мастоцитоз, ангиоотек и т.д.), желудочно-кишечного тракта (пилоростеноз, инвагинация, инфекционный гастроэнтерит и др.), дыхательных путей (аспирация инородного тела, ларинготрахеит, бронхиальная астма и т.д.), сердечно-сосудистой (аритмии, вазовагальные реакции, другие виды шока и др.) и центральной нервной (истерия, панические атаки и др.) систем, а также неспецифические признаки (табл. 4).



**Дифференциальный диагноз анафилаксии при наличии поражения  
различных систем органов**

Система	Симптомы	Дифференциальный диагноз заболевания
Кожа/слизистая	Уртикарии	Крапивница или крапивница в сочетании с ангиоотек Мастоцитоз Триптаземия Различные острые аллергические реакции и т.д.
	Приливы	Карциноидный синдром Феохромоцитома и т.д.
	Ангиоотек	Гистамин-опосредованный отек приобретенный Изолированный брадикинин-опосредованный ангиоотек приобретенный Наследственный ангиоотек Контактные аллергические реакции и т.д.
Респираторная система	Диспноэ/хрипы/стридор/гипоксия	Бронхиальная астма (Status asthmaticus) Ларинготрахеит Эпиглоттит Инородное тело Аффективно-респираторные приступы Гипервентиляционный синдром и т.д.
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия	Септический шок Миокардит/кардиогенный шок Лекарственные и токсические реакции/отравления Гиповолемический шок Надпочечниковая недостаточность Аритмия и т.д.
Желудочно-кишечный тракт	Рвота/диарея/боли в животе и т.д.	Кишечные инфекции Пищевое отравление Пилоростеноз Инвагинация и т.д.
Центральная нервная система	Головокружение/синкопальные состояния/судорог / нарушение сознания	Психогенные реакции Истерия Панические атаки Психические заболевания Гипогликемия Наследственные болезни обмена веществ Вертебрально-базилярная недостаточность Центральное головокружение Эпилепсия Инсульт Кома и Черепно-мозговая травма Менингит/энцефалит Постприступный статус Внутричерепное кровоизлияние Лекарственные и токсические реакции Синкопальные состояния (вазовагальные, кардиогенные) Гипертонический криз Феохромоцитома и т.д.

<b>Неспецифические симптомы</b>	Гипотензия/нарушение сознания/рвота/диарея/боли в животе и т.д.	Наследственные болезни обмена веществ Лекарственные и токсические реакции/отравления Кишечные инфекции Пищевое отравление Кризисы при эндокринологических заболеваниях и т.д.
---------------------------------	---	---

При наличии определенных кожных симптомов необходим дифференциальный диагноз АФ с целым рядом заболеваний. При этом наиболее часто кожные симптомы АФ проявляются в виде крапивницы, ангиотека, приливов, зуда, контактной крапивницы (например, в области губ; месте контакта с аллергеном). Острая крапивница достаточно часто встречается в детском возрасте, причем скорость нарастания симптомов может определяться минутами. Безусловно, наличие в этом случае симптомов со стороны других систем (при соответствии их критериям АФ) свидетельствует в пользу диагноза АФ.

Ангиотеки, особенно в области лица и шеи, часто являются первым пугающим признаком АФ, однако тактика ведения больных с изолированным ангиотеком и анафилактической реакцией принципиально различается. Важно, уже по клиническим манифестациям предположить природу ангиотека: гистамин- или брадикинин-опосредованный. Для АФ, так же, как и для подавляющего большинства случаев ангиотека (в сочетании или без крапивницы) у детей характерна гистаминовая природа ангиотека. Изолированный гистаминовый ангиотек часто связан с синдромом пища-пыльца, при этом у некоторых больных в период пыления при употреблении релевантных продуктов могут возникнуть симптомы со стороны других систем и в этом случае будет правомочен диагноз АФ.

В случае изолированного ангиотека (без крапивницы) необходимо помнить о возможности брадикинин-опосредованного ангиотека, который может быть, как приобретенным, так и наследственным.

Нередкой ситуацией в клинической практике являются отравления рыбой семейства скумбриевых (тунец, макрель, скумбрия и т.д.), которые происходят при ее хранении в условиях повышенной температуры. Рыбопродукты в этом случае накапливают гистамин, образующийся из мышечного гистидина. Необходимо отметить, что даже несвежая рыба может первоначально иметь неизмененные органолептические свойства: нормальный запах и вкус. В этой ситуации симптомы возникают в течение нескольких минут или часов после употребления рыбы и могут включать в себя острый привкус во рту, жжение или покалывание слизистой оболочки полости рта, головную боль, головокружение, покраснение, потливость, сыпь, зуд, спазмы в животе, диарею, тошноту и рвоту, гипотензию, тахикардию. Аналогичные симптомы, связанные с нарушением хранения продукта, могут развиваться при употреблении нескумбриевых (сельдь,

сардины, анчоусы). Определяющими в дифференциальном диагнозе в пользу отравления рыбой семейства скумбриевых являются: развитие симптомов более чем у одного человека после употребления рыбы и употребление ранее этой же рыбы без каких-либо аллергических симптомов. Кроме того, аллергологическое обследование, и его интерпретация аллергологом позволяет с высокой вероятностью исключить АФ.

Приливы могут присутствовать при АФ, как у детей, так и у взрослых. Данное состояние возможно при АФ, индуцированной физической нагрузкой и ИАФ, однако оно не может рассматриваться как обязательный признак АФ.

Нередко сложности в проведении дифференциальной диагностики АФ возникают при развитии у пациентов реакций на местные анестетики при проведении стоматологических манипуляций. К данным ситуациям относятся различные психосоматические реакции, вазовагальные обмороки, токсические эффекты местных анестетиков и т.д. [20] В стоматологической практике достаточно часто встречаются острые психосоматические реакции (гипервентиляция или панические атаки), возникающие во время местной анестезии, в большей части непосредственно в момент или сразу после инъекций препарата. Симптомы включают сердцебиение, парестезии, тремор, сухость во рту, ощущение тепла или холода, затруднение дыхания, слабость или сонливость. Данные реакции чаще возникают в подростковом возрасте и среди женщин. Вазовагальный обморок, развивающийся во время местной анестезии при стоматологических вмешательствах, может приводить к определенным затруднениям в интерпретации симптомов. Обычно вазовагальному обмороку предшествует кратковременная продромальная фаза, включающая потоотделение, тошноту, рвоту и головокружение [9]. Психосоматические реакции, как и вазовагальные обмороки иногда сопровождаются различными кожными симптомами, такими как зуд, потливость, покраснение или бледность, ощущения тепла и холода, которые могут ввести в заблуждение медицинский персонал в отношении развития аллергической реакции. Важно подчеркнуть, что генерализованная крапивница и/или ангиоотек не относятся к спектру психосоматических и вазовагальных реакций [20].

Карциноидный синдром в детском возрасте встречается крайне редко, тем не менее при наличии у пациента приливов, в сочетании с диарей, болью в животе, свистящим дыханием, т.е. симптомами типичными для АФ, необходимо исключать нейроэндокринные опухоли. Триггерами приливов при нейроэндокринных опухолях могут выступать продукты питания (грецкие орехи, сливы, сыр, авокадо, специи, шоколад), физическая нагрузка и эмоциональный стресс, связанный с повышением адренергической реактивности, что обуславливает дополнительные сложности при проведении дифференциального диагноза с ПАФ. Приливы являются редким симптом при феохромоцитоме, наиболее часто развиваются головные боли,

повышенное потоотделение, тахикардия, и в отличие от АФ персистирующая или пароксизмальная гипертензия. Кроме того, могут присутствовать гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота, диарея, запоры. [17].

АФ может маскироваться под диагнозом тяжелой бронхиальной астмы. Эндокринологические заболевания могут манифестировать симптомами сходными с проявлениями АФ. Надпочечниковая недостаточность иногда проявляется эпизодами гипотензии, абдоминальными болями, рвотой, выраженной дегидратацией, вплоть до гиповолемического шока (адреналовый криз) [8], а гипертиреоз манифестирует диареей, иногда сопровождающейся приливами и тахикардией. [7].

В ряде случаев необходимо проводить дифференциальный диагноз АФ и дебюта наследственных болезней обмена веществ (чаще в неонатальном периоде или раннем детском возрасте) [3]. Метаболический криз может развиваться без видимой причины, но чаще провоцируется неблагоприятными факторами. Среди них: инфекционные заболевания, протекающие с гипертермией, вакцинация, травмы, хирургические вмешательства, физическая нагрузка, эмоциональный стресс (при всех формах наследственных энзимопатий), нарушение питания - перевод на другой вид вскармливания, увеличение в пищевом рационе доли белка/липидов/углеводов, голодание (при дефектах обмена аминокислот, жирных кислот, углеводов), прием некоторых лекарственных препаратов (например, вальпроатов при митохондриальных болезнях, кетопрофена, лидокаина и др. при порфирии). Именно наличие того или иного триггера у ребенка с неустановленным ранее генетически детерминированным заболеванием является поводом для проведения дифференциального диагноза с АФ.

Судороги обычно не являются проявлением АФ, однако они могут возникать вторично по отношению к гипоксии после значительного нарушения гемодинамики.

Особые сложности имеет дифференциальный диагноз АФ у детей раннего возраста, что связано с необходимостью исключения врожденных пороков респираторного или желудочно-кишечного трактов, аспирации инородного тела и ряда жизнеугрожающих синдромов. Кроме того, достаточно часто у детей раннего возраста некоторые заболевания протекают исключительно остро и требуют особого внимания, в том числе дифференциальной диагностики с АФ. Например, вирусные инфекции, вызывающие обструкцию верхних или нижних дыхательных путей (например, ларинготрахеит, бронхиолит, бронхиальная астма, коклюш и т.д.); аллергическое не-IgE опосредованное поражение желудочно-кишечного тракта (энтероколит, индуцированный пищевыми белками); наследственные нарушения обмена веществ; отравления; судороги и состояние после последних, инсульт, черепно-мозговая травма; синдром внезапной детской

смерти и т.д. Различные распространенные вирусные экзантемы у детей раннего возраста также требуют исключения диагноза АФ.

## **7. ЛЕЧЕНИЕ АНАФИЛАКСИИ**

В соответствии Федеральными клиническими рекомендациями при выявлении у пациента критериев АФ необходимо немедленно вызвать помощь для оказания первой медицинской помощи. Чем короче период до развития выраженной гипотонии, дыхательной и сердечной недостаточности от начала поступления в организм аллергена, тем менее благоприятней прогноз. Ведение письменного протокола по оказанию первой медицинской помощи при АФ обязательно.

**Последовательность экстренных мероприятий по купированию АФ [2]:**

### **1. Незамедлительное внутримышечное введение эпинефрина**

Препаратом выбора для лечения АФ является **0,1% раствор эпинефрина**, все остальные лекарственные средства и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия. Даже минимальная отсрочка введения эпинефрина является одним из основных факторов риска летальности при АФ, а своевременное его введение оказывает решающее действие в купировании симптомов АФ и спасении жизни пациента.

Всем пациентам с АФ показано незамедлительное внутримышечное введение эпинефрина из расчета 0,01 мг/кг, максимальная разовая доза для ребенка – 0,3 мг, в переднебоковую поверхность верхней трети бедра, при необходимости – через одежду (данная локализация предпочтительна в сравнении с введением в дельтовидную мышцу и подкожным введением). Фиксация времени введения эпинефрина является обязательным действием.

Если ответ на первую инъекцию эпинефрина недостаточен, ее можно повторить не менее чем через 5 минут от первой инъекции. При отсутствии эффекта от внутримышечного введения эпинефрина показано его внутривенное введение в разведении до 1:10000 (1 мл раствора эпинефрина на 9 мл раствора натрия хлорида 0,9%).

В случае неэффективности трех болюсов эпинефрина, введенных внутривенно или внутримышечно, начать инфузию эпинефрина в дозе 0,1 мкг/кг/мин с титрованием дозы (до 1 мкг/кг/мин).

### **2. Прекращение поступления предполагаемого аллергена в организм**

- Внутривенное введение лекарственного средства необходимо немедленно остановить, сохранив венозный доступ.
- Ужаление перепончатокрылыми – удалить жало (при наличии), наложить венозный жгут выше места ужаления (конечность).
- Употребление продуктов, содержащих пищевые аллергены – прекратить прием пищи, прополоскать рот.

Если удаление аллергена требует значительных затрат времени (например, промывания желудка), делать этого не следует.

В случае развития отдельных симптомов АФ (например, изолированный зуд, нарушение дыхания, крапивница и т.д.) на фоне физических нагрузок даже при отсутствии полноценных критериев АФ – физические упражнения прекращаются. По аналогичным показаниям нивелируется действие физических факторов (например, холодная или тепловая экспозиции).

### **3. Положение пациента**

Необходимо уложить пациента в положение на спине, приподнять нижние конечности. В случае, если пациент без сознания, следует повернуть его голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть (прием Сафара) для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами.

**Запрещено поднимать пациента или переводить его в положение сидя как до инъекции эпинефрина, так и после, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.**

### **4. Оценка состояния пациента и вспомогательная терапия**

Оценку витальных функций (респираторные и сердечно-сосудистые симптомы), возраста и веса пациента необходимо выполнять в максимально короткие сроки. Обязателен мониторинг АД, пульса, частоты дыхательных движений, по возможности оксигенации. При отсутствии монитора для измерения АД, подсчет пульса вручную каждые 2-5 минут. Должна быть готовность к проведению сердечно-легочной реанимации. В зависимости от тяжести выявляемых нарушений и уровня медицинских возможностей дополнительно обеспечиваются:

- Поступление кислорода средним потоком через лицевую маску для восполнения кислорода в тканях организма;
- После введения эпинефрина внутривенное введение кристаллоидных растворов болюсно для профилактики гиповолемии. Рекомендованная доза кристаллоидных растворов составляет 20 мл/кг массы тела. Применяется подогретый (по возможности) 0,9% раствор натрия хлорида или, предпочтительнее, сбалансированный кристаллоидный раствор. Растворы декстрозы не рекомендуются вследствие быстрой экстравазации введенного объема;
- После введения эпинефрина введение системных ГКС для снижения риска продленной фазы респираторных проявлений. Начальные дозы детям: метилпреднизолон 1 мг/кг (максимум 50 мг) или преднизолон 2-5 мг/кг, или гидрокортизон 1-2 мг/кг каждые 4 ч, оптимальная суточная доза 6-9 мг/кг. Длительность и доза ГКС подбирается индивидуально в зависимости от

тяжести клинических проявлений, при этом пациентам с АФ не рекомендуется ГКС пульс-терапия.

- После стабилизации АД, если у пациента есть проявления со стороны кожи и слизистых, введение блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов для уменьшения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии. Рекомендуемые дозировки детям: клемастин 0,1% - внутримышечно по 25 мкг/кг в сутки, разделяя на 2 инъекции; хлоропирамин 2% - начинают с дозы 5 мг (0,25 мл), дифенгидрамин для ребенка весом менее 35-40 кг – 1 мг/кг, максимально 50 мг.
- Существенным ограничением использования антигистаминных препаратов является возможность усугубления гипотензии при их быстром внутривенном введении. Кроме того, начало действия антигистаминных препаратов существенно превышает начало действия эпинефрина.
- При сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина, показано применение селективного  $\beta_2$ -адреномиметика (через небулайзер раствор салбутамола 2,5 мг/2,5 мл).

Пациентам с АФ показана экстренная госпитализация в стационар с целью неотложной терапии и мониторинга симптомов в отделение интенсивной терапии и реанимации на срок не менее 24 часов (при необходимости 2-3 суток), так как предсказать характер (затяжное или рецидивирующее течение) АФ невозможно, а риск летальности существует даже при правильно оказанной первой медицинской помощи. В течение последующих 3-4 недель после перенесенной анафилактической реакции могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем, в связи с чем требуется амбулаторное наблюдение.

При выписке из стационара после перенесенной системной аллергической реакции, пациенту должен быть выписан рецепт на приобретение адреналина и даны рекомендации по его использованию, а также обязательно направление на консультацию к аллергологу.

## **8. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВЫЕЗНОГО ПЕРСОНАЛА СКОРОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АНАФИЛАКСИИ У ДЕТЕЙ**

Терапия проводится в соответствии с «Алгоритмами оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами службы скорой медицинской помощи города Москвы» и включает:

### **Объем медицинской помощи:**

- Прекратить контакт с аллергеном
- Придать горизонтальное положение с приподнятым ножным концом
- Эпинефрин 0,01мг/кг в/мышечно, с повторным введением при необходимости через 5 - 15 минут (максимальная доза 0,3 мг)

**В место внутримышечной инъекции препарата, вызвавшего**

**анафилактическую реакцию - Эпинефрин не вводить!**

- ЭКГ - мониторинг
- Пульсоксиметрия
- Оксигенотерапия при  $SpO_2 \leq 94\%$  -  $FiO_2$  0.5 - 1.0
- Катетеризация вены или внутрикостный доступ
- Натрия хлорид 0,9% - 20 мл/кг болюсно в течение 10 - 15 мин

При отсутствии эффекта:

- Натрия хлорид 0,9% - 20 мл/кг болюсно в течение 10 -15 мин

При положительном эффекте продолжить инфузию:

- Натрия хлорид 0,9% - 10 мл/кг капельно

**При сохранении артериальной гипотензии:**

- Натрия хлорид 0,9% - 20 мл/кг болюсно в течение 10 - 15 мин

При отсутствии эффекта:

- Натрия хлорид 0,9% - 20 мл/кг болюсно в течение 10 -15 мин
- Эпинефрин 0,1 - 0,5 мкг/кг\*мин. или Допамин 10 - 15 мкг/кг\*мин.
- Преднизолон 3 - 5 мг/кг в/венно или Гидрокортизон натрия сукцинат (до 6 мес. - 25 мг; с 6 мес. до 6 лет - 50 мг; до 12 лет -100 мг; старше 12 лет - 200 мг) (для бригад АиР)

При положительном эффекте продолжить инфузию:

- Натрия хлорид 0,9% - 10 мл/кг капельно

**При снижении САД не больше 10 % от возрастной нормы:**

- Хлоропирамин 0,1 мл/год жизни в/венно

**При явлениях бронхоспазма:**

• Применение небулайзера:

- Ипратропия бромид + фенотерол (у детей до 6 лет - 1 кап./кг) - максимальная доза 10 капель, старше 6 лет - 20 капель) или Сальбутамол 2,5 мг в разведении Натрия хлорида 0,9% до 3 мл
- Будесонид 1 мг через 5 мин после ингаляции бронхолитика добавить в небулайзер

При сохранении бронхоспазма:

- Преднизолон 3 - 5 мг/кг в/венно

При недостаточном эффекте:

- Аминофиллин 4 - 5 мг/кг в/венно медленно

**При нарушении дыхания (ДН III-IV ст.):**

Перед интубацией:

- Атропин 0,01 - 0,02 мг/кг в/венно (по показаниям)

Вводная анестезия комбинацией препаратов (производится при уровне сознания > 4 баллов по шкале комы ГЛАЗГО):

- Мидазолам 0,3 мг/кг (для бригад АиР) и Кетамин 1 - 2 мг/кг в/венно или
- Диазепам 0,3 - 0,5 мг/кг в/венно и Кетамин 1 - 2 мг/кг в/венно
- Санация верхних дыхательных путей
- Интубация трахеи или применение ларингеальной трубки



• ИВЛ/ВВЛ

**Тактика:**

1. Медицинская эвакуация в больницу
2. При отказе от медицинской эвакуации – актив на «103» через 2 часа
3. При повторном отказе – актив в отделение неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению (ОНМПВиДН) [5].

## **9. ПРОФИЛАКТИКА АНАФИЛАКСИИ**

К превентивным мерам, снижающим риск развития АФ в дальнейшем у пациентов, перенесших системную реакцию, относится обязательная консультация больного аллергологом [2, 4], в ходе которой врач должен тщательно собрать аллергологический и фармакологический анамнез пациента, верифицировать клинический диагноз АФ и выполнить необходимый дифференциальный диагноз; предложить и провести оптимальное аллергообследование с целью выявления и максимального исключения предположительного причинно-значимого триггера АФ; составить персонализированный план действий пациента во время эпизода АФ; обучить больного (ближайших родственников) «узнавать» симптомы АФ, избегать ситуации риска, всегда иметь при себе эпинефрин и знать показания к его использованию, а также объяснить и по возможности показать непосредственно технику выполнения инъекции эпинефрина;

Попытка максимального исключения аллергена крайне важна в плане профилактики повторных эпизодов АФ, однако в большинстве случаев, АФ возникает вследствие случайного воздействия аллергена, поэтому даже когда пациент строго избегает известные ему аллергены, его усилия редко бывают успешными на 100%. Частота повторных системных реакций составляет порядка 26,5-54% случаев в течении последующих 1,5-25 лет после перенесенного эпизода АФ [22], поэтому всесторонняя осведомленность пациента и его окружения в отношении диагноза АФ, является неотъемлемым фактором своевременного распознавания ранних симптомов заболевания и введения эпинефрина, определяющим прогноз и исход АФ.

## 10. ЛИТЕРАТУРА

1. Есакова Н.В., Пампура А.Н., Варламов Е.Е. Анафилаксия к молоку у детей. Вопросы детской диетологии. 2014;12 (1): 39-42.
2. Клинические рекомендации. «Анафилактический шок». Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2020. [https://raaci.ru/dat/pdf/allergic\\_shock\\_2020.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf)
3. Новиков Н.П. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ. М.: «Оверлей», 2011; 264.
4. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020, 368 с.
5. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 10.10.2018г. № 693 «Об утверждении пятого издания Алгоритмов оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами службы скорой медицинской помощи города Москвы».
6. Beutier H., Gillis C.M., Iannascoli B., Godon O., England P., Sibilano R., et al. IgG subclasses determine pathways of anaphylaxis in mice. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139: 269-280 e7.
7. Devereaux D., Tewelde S.Z. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emerg Med Clin North Am. 2014; 32: 277-292.
8. Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: Still a concern in 2018! Ann Endocrinol (Paris). 2018; 79 (3): 164-166.
9. Kenny R.A., McNicholas T. The management of vasovagal syncope. QJM. 2016; 109: 767-773.
10. Kounis N.G., Soufras G.D., Hahalis G. Anaphylactic Shock: Kounis Hypersensitivity-Associated Syndrome Seems to be the Primary Cause. N Am J Med Sci. 2013; 5 (11): 631-636.
11. Lin R.Y., Anderson A.S., Shah S.N., et al. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101: 387-393.
12. Mullins R.J. Anaphylaxis: Risk factors for recurrence. Clinical and Experimental Allergy. 2003; 33: 1033-1040.
13. Niggemann B., Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. Allergy. 2014; 69: 1582-1587.
14. Panesar S.S., Javad S., de Silva D., Nwaru B.I., Hickstein L., Muraro A., et al.; on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013; 68: 1353-1361.
15. Portier P., Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. C R Soc Biol Paris. 1902; 54: 170-172.
16. Poulos L.M., Waters A.M., Correll P.K., et al. Trends in hospitalizations for

- anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 878-884.
17. Rastogi V., Singh D., Mazza J.J., Parajuli D., Yale S.H. Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophila. *Clin Med Res*. 2018; 16 (1-2): 16-28.
  18. 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.
  19. Simons F.E., Arduzzo L.R., Bilo' M.B., Cardona V., Ebisawa M., El-Gamal YM., et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014; 30: 7-9.
  20. Trautmann A., Goebeler M., Stoevesandt J. Twenty Years' Experience with Anaphylaxis-Like Reactions to Local Anesthetics: Genuine Allergy is Rare. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6 (6): 2051-2058.e.
  21. Wang Y., Allen KJ., Suaini N.H.A., McWilliam V., Peters R.L., Koplin J.J. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy*. 2019;74:1063-1080.
  22. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020