

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

**Н. Д. ТИТОВА**

# **КРАПИВНИЦА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.514-053.2(075.9)

ББК 57.3я75

T45

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Л. Р. Выхристенко; каф. педиатрии ПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

**Титова, Н. Д.**

T45 Крапивница у детей : учебно-методическое пособие / Н. Д. Титова. – Минск : БГМУ, 2025. – 42 с.

ISBN 978-985-21-2055-5.

Изложены этиология, классификация, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика крапивницы и ангиоотеков у детей, даны современные подходы к их лечению. Приведены характеристики основных групп противоаллергических препаратов, современная тактика их назначения, дозирования у детей. Особое внимание уделено ведению ребенка с резистентными, часто рецидивирующими формами крапивницы. Тактика лечения изложена согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и с учетом подходов, установленных международными клиническими рекомендациями (руководствами) по крапивнице.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Педиатрия», «Общая врачебная практика», «Аллергология и иммунология», для повышения квалификации врачей-педиатров, врачей — аллергологов-иммунологов, врачей общей практики, клинических ординаторов и врачей-интернов.

**УДК 616.514-053.2(075.9)**

**ББК 57.3я75**

**ISBN 978-985-21-2055-5**

© Титова Н. Д., 2025

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП — антигистаминные препараты  
АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АО — ангиоотек  
АСТ — аспартатаминотрансфераза  
в/в — внутривенно  
в/м — внутримышечно  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ИЛ — интерлейкин  
ЛП — лекарственный препарат  
НАО — наследственный ангионевротический отек  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты  
ХСК — хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница  
С1-INH — С1-ингибитор  
CAPS — криопирин-ассоциированный синдром  
FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром  
IgE — иммуноглобулин E  
IgG — иммуноглобулин G  
NOMID — мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Крапивница — группа заболеваний, характеризующихся развитием волдырей, АО или того и другого вместе.

АО (англ. angioedema; синонимы: ангионевротический отек, гигантская крапивница, отек Квинке (устарев.)) является частным случаем крапивницы, представляет собой диффузный отек дермы, подкожной жировой клетчатки и/или слизистой оболочки и подслизистого слоя. Под термином АО подразумевают именно аллергический АО, которому можно дать еще одно определение — гигантская крапивница. При установлении комплемент-зависимого механизма развития АО используют термин «наследственный ангионевротический отек».

Код по МКБ-10:

L50. Крапивница

L50.0 Аллергическая крапивница

L50.1 Идиопатическая крапивница

L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры

- L50.3 Дермографическая крапивница
- L50.4 Вибрационная крапивница
- L50.5 Холинергическая крапивница
- L50.6 Контактная крапивница
- L50.8 Другая крапивница
- L50.9 Крапивница неуточненная
- L56 Другие острые изменения кожи, вызванные ультрафиолетовым излучением
  - L56.3 Солнечная крапивница
- L28 Простой хронический лишай и почесуха
  - L28.2 Крапивница папулезная
- T78 Неблагоприятные эффекты, не классифицированные в других рубриках
  - T78.3 Ангионевротический отек
    - Гигантская крапивница
    - Отек Квинке
- R83 Другие изменения наружных покровов, специфичные для плода и новорожденного
  - R83.8 Крапивница новорожденного
- Q82 Другие врожденные аномалии [пороки развития] кожи
  - Q82.2 Крапивница пигментная
- T80 Осложнения, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией.

Распространенность острой крапивницы в общей популяции составляет 25 %, хронической — 0,1–5 %. Две трети всех случаев крапивницы приходятся на долю острой крапивницы, при которой продолжительность высыпаний составляет менее 6 недель. Около 25–30 % случаев острой крапивницы переходят в хроническую рецидивирующую форму, длительность которой составляет более 6 недель. Недавние исследования показали, что хроническая крапивница у детей встречается также часто, как и у взрослых, и поражает в общей популяции в среднем 0,1–1,5 % детей.

В последние годы были опубликованы и обновлены различные руководства, направленные на оптимальное ведение крапивницы у взрослого населения, в то же время рекомендаций, специфичных для детской популяции, немного в основном из-за отсутствия высококачественных доказательств для многих вариантов лечения. Приблизительно 20 % случаев хронической крапивницы имеют известный физический триггер (солнечная, индуцируемая теплом, холодом, контактная и др.) и классифицируются как индуцируемая крапивница. В остальных случаях крапивница возникает спонтанно и известна как хроническая спонтанная крапивница (волдыри, ангионевротический отек). У взрослых от 30 до 55 % случаев хронической крапивницы разреша-

ются спонтанно в течение 5 лет, естественное течение и предикторы разрешения у детей неизвестны.

Из-за большого количества пациентов с крапивницей, трудностей в ее диагностике и лечении, а также в целях улучшения понимания проблем пациентов была создана международная организация UNEV (Urticaria Network EV). По ее инициативе ежегодно 1 октября отмечается Всемирный день крапивницы с целью повысить осведомленность о крапивнице во всем мире, улучшить качество жизни пациентов и углубить понимание проблемы среди врачей, СМИ и широкой общественности.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно Европейской классификации подтипов крапивницы выделяют спонтанную крапивницу и индуцируемые подтипы крапивницы (табл. 1). Крапивница также разделяется на острую и хроническую. Острая крапивница определяется как периодическое возникновение волдырей в течение временного промежутка до 6 недель. Крапивница, которая сохраняется более 6 недель, может представлять собой начало хронической крапивницы. У одного пациента могут быть 2 и более разных форм крапивницы.

*Таблица 1*

**Классификация крапивницы в зависимости от продолжительности заболевания и наличия установленных этиологических факторов**

Тип крапивницы	Подтип крапивницы
Спонтанная крапивница (не установлен специфический этиологический фактор)	1. Острая спонтанная крапивница (периодическое появление волдырей сроком до 6 недель). 2. Хроническая спонтанная крапивница (длительность клинических проявлений более 6 недель)
Индуцируемая (установлен специфический этиологический фактор)	1. Симптоматический дермографизм. 2. Холодовая крапивница. 3. Замедленная крапивница от давления. 4. Солнечная крапивница. 5. Тепловая крапивница. 6. Вибрационный АО. 7. Холинергическая крапивница. 8. Контактная крапивница. 9. Аквагенная крапивница

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

*Аллергическая крапивница* (может быть IgE-опосредованной и IgE-независимой) развивается вследствие реакции на экзогенные (неинфекционные и инфекционные) и эндогенные (аутологичные) аллергены:

- инфекционные аллергены: вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые;
- пищевые продукты (яйца, молоко, орехи, морепродукты) и пищевые добавки;
- лекарственные средства (служат причиной острых и хронических крапивниц);
- химические вещества;
- яды при укусах и ужалениях насекомыми;
- аутоаллергены при системных заболеваниях соединительной ткани (при системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др.).

Патогенез аллергической крапивницы включает этап сенсибилизации к аллергену и вторичную гиперергическую реакцию при повторном его попадании в организм. Реакции часто протекают как типично *атопические*, в которых участвуют антитела класса IgE. Нередко крапивница является следствием *иммунокомплексных реакций III типа*, для которых характерно поражение капиллярной сети (например, при сывороточной болезни).

У детей острая крапивница может развиваться во время или после вирусной или бактериальной инфекции. По некоторым данным, инфекции связаны с более чем 80 % случаев острой крапивницы у детей. Многие из них во время заболевания получают антибиотики, поэтому неясно, что именно вызывало крапивницу у этих пациентов: инфекция, лекарство или их комбинация. По данным J. Caubet и соавторов, 75 % детей с острой крапивницей имели положительные исследования на пикорнавирус, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус. Когда позже детям провели провокационную пробу с антибиотиком, предположительно вызвавшим крапивницу, только у 4 была положительная реакция на него. Таким образом, крапивница была связана с вирусной инфекцией или комбинацией вирусной инфекции и антибиотика в большинстве случаев, и только 4 из 88 детей имели лекарственную аллергию.

Острая крапивница, резистентная к антигистаминным препаратам, но поддающаяся лечению азитромицином, была связана с подтвержденной инфекцией *Mycoplasma pneumoniae* у детей. Острая крапивница может возникнуть в продромальной фазе инфекции гепатита А или В, реже при гепатите С, а также бывает проявлением инфекции вируса иммунодефицита человека.

Эпизоды острой крапивницы, а также реактивация хронической спонтанной крапивницы, находившейся в состоянии ремиссии, наблюдались

после заражения коронавирусом SARS-CoV-2 в период пандемии у детей и взрослых. Кроме того, кратковременные эпизоды острой крапивницы были зарегистрированы после вакцинации от SARS-CoV-2 как у лиц с предшествующей хронической крапивницей, так и у здоровых лиц.

Паразитарные инфекции обычно вызывают острую крапивницу в сочетании с выраженной эозинофилией. Установлено, что инфекции, вызванные *Ancylostoma*, *Strongyloides stercoralis*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola*, *Schistosoma mansoni* и *Blastocystis hominis*, связаны с крапивницей. Употребление рыбы (суши), зараженной паразитом *Anisakis simplex*, также может вызвать крапивницу.

Аллергические реакции на пищевые продукты проявляются крапивницей, как правило, в течение 30 мин после приема пищи. Молоко, яйца, арахис, лесные орехи, соя и пшеница являются наиболее распространенными продуктами, вызывающими генерализованную крапивницу у детей.

Синтетические добавки (красители, консерванты и др.) в пищевых продуктах, а также и некоторые натуральные красители, такие как желтый пищевой краситель аннато, красный краситель кармин, были причинами крапивницы и анафилаксии.

Клопы, блохи и клещи могут вызывать папулезную крапивницу, обычно на нижних конечностях. Поражения папулезной крапивницы проходят в течение нескольких недель.

Воздействие латекса может вызвать крапивницу, например при надувании воздушных шариков, использовании латексных перчаток.

К антибиотикам, наиболее часто вызывающим крапивницу, опосредованную IgE, относятся в первую очередь  $\beta$ -лактамы (пенициллины и цефалоспорины), хотя антибиотики практически любого класса могут быть причиной крапивницы.

***Псевдоаллергическая (неспецифическая, неаллергическая) крапивница*** возникает под влиянием экзогенных или эндогенных факторов, вызывающих образование и выделение медиаторов аллергии неиммунологическим, неспецифическим путем. Она часто наблюдается при сопутствующей инфекции, приеме лекарств, употреблении продуктов и пищевых добавок, химических веществ, воздействии физических (холод, тепло, механическое давление и др.) и психологических (стресс) факторов.

К неаллергической крапивнице относят физическую крапивницу и особые формы крапивницы (холинергическая, адренергическая, контактная, аквагенная).

Неаллергическая крапивница развивается вследствие *прямой либерации медиаторов* (при воздействии физических факторов, ЛП, ядов животного происхождения, стресса).

Лекарственные растения и препараты могут вызывать крапивницу из-за дегрануляции тучных клеток через не-IgE-опосредованный механизм. Наиболее часто прямую либерацию медиаторов вызывают опиоиды (морфин, кодеин), миорелаксанты, ванкомицин (реакция развивается при быстрой инфузии и проявляется в виде диффузной эритемы, иногда с сопутствующей крапивницей) и рентгеноконтрастные вещества.

Под действием специфических и неспецифических стимулов лейкоциты высвобождают медиаторы (гистамин, лейкотриены, простагландины, брадикинин, фактор активации тромбоцитов, нейропептид Р), которые повышают проницаемость сосудов. В результате формируется *волдырь* — отек сосочкового слоя дермы и мальпигиева слоя эпидермиса, умеренная периваскулярная инфильтрация. Параллельно возникающий *зуд кожи* обусловлен раздражением кожных нервов медиаторами аллергической реакции.

НПВП, такие как аспирин, ибупрофен и др., могут вызывать крапивницу и/или АО различными механизмами (аллергические реакции с IgE-зависимым механизмом, псевдоаллергические или фармакологические — могут наблюдаться при использовании любого агента, который ингибирует фермент циклооксигеназу 1, и редко возникает при использовании агентов, которые являются слабыми ингибиторами этого фермента). Пациенты с псевдоаллергией обычно переносят ацетаминофен и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2. Как аллергические, так и фармакологические реакции на НПВП могут возникнуть в течение нескольких минут после приема препарата.

Важную роль в патогенезе *хронической крапивницы* играют аутоиммунные реакции, включая синтез IgE к собственным антигенам («аутоаллергенам») и IgG к высокоаффинному рецептору IgE или самому IgE. Около 50 % случаев хронической крапивницы связано с аутоиммунными реакциями, в то время как аллергия очень редко бывает причиной хронической крапивницы.

При *аутоиммунной крапивнице* выявляются IgG-антитела к FcεRIα и анти-IgE-антитела, положительна внутрикожная проба с аутосывороткой. В патогенезе хронической крапивницы могут участвовать как немедленный, так и замедленный типы реакций. Сложные взаимодействия воспалительных молекул опосредуют появление волдырей и крапивницы. Например, ИЛ-24 недавно был идентифицирован как общий, специфический и функциональный аутоаллерген, распознаваемый IgE у пациентов с хронической крапивницей.

ХСК считается рефрактерной, если симптомы не контролируются высокими дозами неседативных H1-антигистаминных препаратов в сочетании с другими стандартными препаратами (например, дополнительными H1-антигистаминными, H2-антигистаминными и/или антилейкотриеновыми препаратами).

ХСК/АО в 90–95 % случаев ассоциирована с другими заболеваниями: инфекциями (бактериальными, вирусными, паразитарными, грибковыми), болезнями желудочно-кишечного тракта, эндокринными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушения функции яичников), аутоиммунными (аутоаллергическими) системными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена), лимфопролиферативными заболеваниями (миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема), опухолями, другими болезнями (саркоидоз, амилоидоз). Однако в литературе есть немало публикаций о детях с ХСК, страдающих хроническими инфекциями или паразитарными заболеваниями, которые все еще остаются симптомными после проведения эрадикационной терапии. Это свидетельствует о том, что связь между инфекцией и крапивницей в основном случайна и что во многих случаях ХСК проходит из-за естественного течения заболевания, а не из-за лечения инфекции. К примеру, нет доказательств, что эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к разрешению или уменьшению симптомов крапивницы; вирусные инфекции (вирусы герпеса, вирусы гепатита В и С) были идентифицированы как причина хронической крапивницы в единичных случаях или неконтролируемых исследованиях. Предполагается возможная роль в генезе ХСК/АО скрытых инфекций, вызванных вирусом герпеса 6-го типа у взрослых, однако в настоящее время нет никаких доказательств участия вирусов в рецидивировании крапивницы у детей. В небольшом количестве публикаций была подтверждена связь хронической крапивницы с наличием антител против щитовидной железы, аутоиммунным тиреоидитом и целиакией. Известно, что пациенты с хронической крапивницей подвержены риску аутоиммунного заболевания щитовидной железы (особенно тиреоидиту Хашимото). Исследования типа «случай – контроль» показывают, что у детей с ХСК распространенность аутоиммунного тиреоидита в 10–30 раз выше, чем в общей популяции, уровни антител IgG против щитовидной железы значительно повышены у пациентов с крапивницей по сравнению с контролем.

Наличие циркулирующих аутоантител IgG против высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεRIα) или анти-IgE-антител, которые могут высвобождать медиаторы из тучных клеток и базофилов, установлено у многих пациентов с ХСК. Тесты, используемые для обнаружения этих аутоантител, включают в себя тесты *in vitro* (тест высвобождения гистамина базофилами, тест активации базофилов), а также тесты *in vivo* (аутологичный кожный тест с сывороткой).

К заболеваниям, при которых характерно наличие уртикарий, АО, но которые в настоящее время не рассматриваются как подтипы крапивницы, относятся:

- 1) уртикарный васкулит;
- 2) пигментная крапивница (кожный мастоцитоз);

- 3) семейная холодовая крапивница (васкулит);
- 4) негистаминергический АО (например, НАО, анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой);
- 5) CAPS:
  - уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, головные боли;
  - FCAS;
  - синдром Макла–Уэллса (крапивница – глухота – амилоидоз почек);
  - NOMID;
  - синдром Шницлера (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия).

## КЛИНИКА

Вопросы, которые необходимо задать пациенту при сборе анамнеза при крапивнице и АО:

1. Основные жалобы (зуд или жжение кожи в месте образования волдырей, наличие АО).
2. Начало заболевания, продолжительность симптомов крапивницы (более или менее 6 недель).
3. Длительность существования одного элемента — волдыря (обычно несколько часов, но не более 24 ч).
4. Цикличность появления элементов (время суток).
5. Уточните, исчезает ли элемент бесследно или оставляет пигментацию, шелушение и др.
6. Эффективен ли прием H1-антигистаминных ЛП.
7. Наличие атопических заболеваний, крапивницы или уртикарного дермографизма в личном и семейном анамнезе.
8. Уточнить связь с приемом пищи, введением в рацион продуктов, дневник питания.
9. Связь обострения с приемом ЛП, влияние физических и стрессовых факторов; если связь есть — уточнить, появляются ли симптомы не позднее 1 ч после контакта с причинным фактором (после приема пищи, контакта с шерстью животных, пылью растений, укусами насекомых и др.) — это важно для подтверждения аллергического характера крапивницы.
10. Наличие других заболеваний и состояний, ассоциированных с хронической крапивницей.

Основной элемент любой крапивницы — это волдырь с эритемой, четко отграниченный от окружающей кожи, размером от нескольких миллиметров

до десятков сантиметров в диаметре. Волдыри могут сливаться друг с другом, образуя причудливые фигуры.

Критерии диагностики волдырей при крапивнице:

1. Центральная выпуклая часть переменного размера.
2. Вокруг зона эритемы.
3. Зуд и/или жжение.
4. Волдыри скоропреходящие по характеру (возвращение кожи в нормальное состояние обычно через 1–24 ч).
5. Размер волдырей может быть от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

Интенсивность цвета и четкость границы волдыря уменьшается с течением времени. Все волдыри полностью обратимы и исчезают в течение 24–36 ч. Более продолжительное наличие волдырей или появление пигментации, буллезных элементов, пальпируемой пурпуры не характерно для крапивницы и указывает на другую нозологическую форму (уртикарный васкулит, герпетиформный дерматит, пигментную крапивницу и др.). По распространенности высыпания могут быть ограниченными или генерализованными.

Как для острой, так и для хронической крапивницы рекомендовано проведение оценки степени тяжести заболевания с использованием балльной шкалы: определяется индекс активности крапивницы (urticaria activity score — UAS7), для чего в течение 7 дней подряд проводится суммарная оценка лечения и активности хронического процесса (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени тяжести ее течения и эффективности лечения**

Балл	Количество волдырей (степень активности)	Кожный зуд
0	Нет	Нет
1	Слабая (< 20 волдырей / 24 ч)	Есть небольшой, не причиняющий беспокойства
2	Умеренная (20–50 волдырей / 24 ч)	Умеренное беспокойство, не мешает дневной активности и сну
3	Интенсивная (> 50 волдырей / 24 ч или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Значительно нарушена дневная активность и сон

Значения могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю отдельно для зуда и для количества волдырей. Общее значение UAS7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов. Тяжелое течение хронической крапивницы соответствует 28–42 баллам, средней степени тяжести — 16–27 баллам, легкой степени — 7–15 баллам, 0 баллов — отсутствие симптомов.

## ДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза острой крапивницы обычно не требует лабораторного подтверждения, диагностика хронической крапивницы направлена на выяснение причин и исключение тяжелых системных заболеваний.

Объем обязательных исследований при первичной диагностике крапивницы/АО должен включать:

1) общий (клинический) анализ крови — определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов;

2) общий анализ мочи;

3) анализ крови биохимический — определение уровня креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, АЛТ, АСТ, общего билирубина, холестерина, С-реактивного белка;

4) определение методом иммуноферментного анализа антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в сыворотке крови при установлении диагноза — однократно у детей с 14 лет.

Объем дополнительных исследований по показаниям при первичной диагностике крапивницы/АО:

- исследование уровня общего IgE в крови;
- исследование уровня IgG-антител к тиреопероксидазе в крови;
- анализ кала на яйца гельминтов, цисты простейших;
- исследование на энтеробиоз;
- аллергологическое обследование методом кожных проб в период ремиссии при клинических данных в пользу аллергической крапивницы;
- проведение специальных провокационных проб (тепловая, холодовая, вибрационная, штриховая, с физической нагрузкой и др.);
- определение аллергенспецифических IgE-антител при клинических данных в пользу аллергической крапивницы;
- биопсия кожи и морфологическое (гистологическое) исследование препарата, иммуногистохимическое исследование материала;
- исследование на носительство поверхностного антигена вируса гепатита В;
- исследование на антитела к антигенам вирусного гепатита С;
- консультация врача — аллерголога-иммунолога, врача-дерматовенеролога, врача-оториноларинголога, детского врача-стоматолога;
- рентгенография придаточных пазух носа;
- копрограмма;
- исследование на токсокароз;
- исследование на герпесвирусную, микоплазменную, хламидийную инфекции;

- анализ на гормоны щитовидной железы;
- УЗИ щитовидной железы;
- УЗИ органов брюшной полости;
- фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- диагностика инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*;
- определение общего белка, белковых фракций,  $\alpha$ -амилазы, LE-клеток;
- определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену (антигенам ядра клетки и ДНК) у пациентов с хронической крапивницей при подозрении на системный аутоиммунный процесс;
- исследование уровня ингибитора C1-эстеразы в крови у пациентов с АО;
- определение функциональной активности C1-эстеразного ингибитора у пациентов с АО;
- исследование уровней комплемента и его фракций в крови: C3-фракции комплемента, C4-фракции комплемента;
- исследование уровня триптазы в крови;
- иммунограмма (уровни иммуноглобулинов, фагоцитарная активность нейтрофилов, общее количество и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, уровень циркулирующих иммунных комплексов);
- базофильный активационный тест;
- внутрикожная проба с аутосывороткой для диагностики аутоиммунной крапивницы).

В половине случаев хронической крапивницы возможен аутоиммунный механизм, для выявления которого делают внутрикожный тест с аутологичной сывороткой крови. Проба проводится врачом аллергологом-иммунологом в аллергологическом кабинете в амбулаторно-поликлинических условиях или в стационаре. Тест проводится на сгибательной поверхности предплечья, исключая места, где в предыдущие 48 ч имелись волдыри: вводят 0,05 мл неразведенной аутологичной сыворотки внутрикожно и аналогичные объемы стерильного физиологического раствора (отрицательный контроль) и гистамина в концентрации от 0,01 до 0,001 % (положительный контроль), расстояние между каждой инъекцией 3–5 см. Оценку результатов проводят через 30 мин. Тест положителен, если диаметр гиперемизированного волдыря превышает на 2 мм отрицательный тест-контроль (диаметр волдыря более 5 мм). Установлено, что отрицательный результат внутрикожной пробы исключает аутоиммунную хроническую крапивницу в 92 % случаев.

## ИНДУЦИРУЕМЫЕ КРАПИВНИЦЫ

Характеристика различных форм индуцируемой крапивницы представлена в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика индуцируемых крапивниц

Форма	Причинный фактор	Время до начала симптомов, мин	Длительность симптомов, ч
Дермографическая	Механическое раздражение кожи	2–5	1–3
Холодовая	Низкая температура	2–5	1–2
Тепловая	Высокая температура	2–15	1–2
Солнечная	Ультрафиолетовое излучение, излучение видимого спектра	2–15	1–3
Вибрационная	Вибрации	5–10	1
Замедленная от давления	Статическое давление	6–10 ч	8–72
Холинергическая	Физические упражнения, горячая ванна, стресс	2–15	1–2
Аквагенная	Вода	5–10	1

Клинические симптомы *холодовой крапивницы* (первичная форма) обычно возникают в холодный период года (осенью и зимой) при воздействии пониженной температуры (менее 8–9 °С) на открытые участки кожи, в сырую влажную погоду. При глубоком охлаждении кожи развивается отек. Быстрое охлаждение большой поверхности кожи (купание в реке) может вызвать генерализованную крапивницу и шок. После приема холодной воды и пищи возникает отек языка, глотки, гортани, слизистой желудка.

Известны также другие формы холодовой крапивницы:

- рефлекторная холодовая крапивница — волдыри появляются вокруг места воздействия холода;
- холодовой уртикарный дермографизм — возникает на замерзшей коже после ее растирания;
- вторичная — ассоциирована с мононуклеозом, паразитарными заболеваниями, гипотиреозом, криоглобулинемией, сифилисом.

*Механическая крапивница* встречается в нескольких вариантах: от давления на кожу ремней, пряжек и других предметов (замедленная от давления), от вибрации (вибрационная), как патологическая форма дермографизма (симптоматический дермографизм), когда через 2–3 мин после проведения тупым предметом на коже появляются гиперемия, а затем волдыри, исчеза-

ющие спустя 10–30 мин. Особенно сильная дермографическая крапивница встречается при системном мастоцитозе.

**Тепловая крапивница** бывает очаговой (локальной) и генерализованной. Наблюдается чаще у лиц, работающих при повышенной температуре окружающего воздуха.

**Холинергическая крапивница** (высокая плотность мускариновых рецепторов в коже, нарушение местной терморегуляции) — на лице, шее, груди, верхних конечностях появляются многочисленные папулезные элементы или мелкие зудящие волдыри диаметром 1–2–4 мм, окруженные зоной гиперемии. Они могут сливаться и образовывать типичные волдыри, иногда гигантских размеров. Нередко возникают эритемы, диарея, АО, слезотечение, саливация из-за общей холинергической стимуляции нервов и желез. Холинергическая крапивница появляется под влиянием физической нагрузки, сопровождающейся усиленным потоотделением, после ванны, горячего чая. Она обусловлена освобождением ацетилхолина и снижением активности холинэстеразы.

**Аквагенная, или водная, крапивница** отличается от холинергической тем, что высыпания и зуд наблюдаются при контакте кожи с водой, независимо от ее температуры.

**Солнечная крапивница** возникает на открытых участках кожи через несколько минут после воздействия солнечных лучей (большинство больных реагируют на свет с длиной волны 280–320 и 400–500 нм). Проявляется в виде зудящих полиморфных высыпаний или типичной крапивницы и эритемы; может возникать бронхоспазм и даже шок. При высокой чувствительности эритема появляется уже через 8–10 с после облучения. Эритема и отек сохраняются 3–5 ч, тем самым отличаясь от простого солнечного ожога.

**Контактная аллергическая крапивница** часто возникает под действием эпидермальных аллергенов (шерсть, слюна животных), латекса, при местном применении лекарственных трав. *Контактную псевдоаллергическую крапивницу* вызывают химические раздражители, ЛП, косметические средства, растения.

Диагностика крапивницы и АО в большинстве случаев основывается на анамнезе и клинической картине заболевания. Однако дополнительные обследования детей с однократным эпизодом острой крапивницы нецелесообразны. При хронической крапивнице в период ремиссии проводят специфическое обследование с аллергенами, при хронической индуцируемой крапивнице один или несколько триггеров, часто физических агентов, могут быть идентифицированы с помощью анамнеза и/или лабораторных тестов (табл. 4)

## Тесты для диагностики крапивницы\*

Подтип крапивницы	Используемые тесты
Симптоматический дермографизм (дермографическая)	Штриховое раздражение кожи шпателем
Холинергическая	Физические упражнения (100%-ная воспроизводимость): – интенсивная ходьба до 30 мин; – бег на месте в течение 5–15 мин; – велоэргометрия. Погружение в горячую ванну (40–45 °С) на 10–20 мин. Тест с метахолином: 0,01%-ный 0,01–0,02 мл внутрикожно; положителен только у 1/3 больных
Тепловая	Нагретый цилиндр с горячей водой (50–55 °С) на 5 мин
Холодовая	Аппликация кубика льда в области предплечья в течение 5 мин. Физические упражнения на холоде (40 °С) 15 мин (холодовая холинергическая). Пребывание в холодной комнате без одежды 10–20 мин (холодовая системная)
Замедленная от давления	Ходьба в течение 20 мин с грузом, подвешенным на плечо
Вибрационная (вибрационный АО)	Приложить к предплечью лабораторный вибратор на 4 мин
Аквагенная	Наложить водный компресс (35 °С) на 30 мин (на 10–20 мин у детей)
Солнечная	Облучение кожи светом с разной длиной волн
Аллергическая	IgE-специфические, циркулирующие иммунные комплексы
Контактная	Патч- или прик-тесты

\* Не сертифицированы для использования в детской практике в Республике Беларусь

## АНГИООТЕКИ

У 50 % пациентов крапивница сопровождается АО. У детей встречаются наследственные комплемент-зависимые АО (НАО 1-го и 2-го типов — около 2 % случаев среди АО). У 85 % детей выявляется НАО 1-го типа, возникающий из-за недостаточности C1-INH, реже выявляется НАО 2-го типа — вследствие дисфункции C1-INH. При дефекте гена (мутация SERPING1) НАО есть уже с рождения, но симптомы в течение 1-го года жизни возникают редко. Медианный возраст появления симптомов составляет приблизительно 12 лет.

Классификация АО, согласно рекомендациям Европейской ассоциации аллергологов и иммунологов и Всемирной аллергологической ассоциации, представлена в табл. 5.

## Международный консенсус по диагностике и лечению НАО (WAO/EAACI, 2021)

Брадикинин-индуцированный АО				АО, индуцируемый другими медиаторами тучных клеток		Неизвестные медиаторы
Дефицит C1-INH/ его функциональной активности		C1-INH в норме		IgE-опосредованный	Не-IgE-опосредованный	Идиопатический АО
Наследственный	Приобретенный	Наследственный	Приобретенный	Анафилактический АО с крапивницей. АО с волдырями или без них (крапивница)	АО, связанный с крапивницей	
НАО 1-го типа. НАО 2-го типа	ПАО-C1-INH	НАО nC1-INH. НАО-FXII. НАО-ANGPT1. НАО-PLG. НАО-UNK	ИАПФ-АО, другие препараты, например такие, как блокаторы рецепторов ангиотензина II			

*Примечание.* Расшифровка принятых обозначений:

- НАО 1-го типа — НАО, возникающий из-за недостаточности C1-INH;
- НАО 2-го типа — НАО вследствие дисфункции C1-INH;
- ПАО-C1-INH — приобретенный АО (ПАО) из-за дефицита C1-INH;
- НАО nC1-INH — АО с нормальными уровнями C1-INH либо возникающий из-за мутации в факторах свертываемости крови H и FXII (НАО-FXII);
- НАО-ANGPT1 — НАО из-за мутации в гене ангиопоэтина-1;
- НАО-PLG — НАО с мутацией плазминогена;
- НАО-UNK — НАО неизвестной природы;
- ИАПФ-АО — АО, индуцируемый ингибитором ангиотензинпревращающего фермента.

Критерии диагностики АО:

- 1) четкая связь воздействия аллергена и развития реакции;
- 2) острое начало — обычно реакция развивается через 15–30 мин после контакта с аллергеном, сочетание с крапивницей;
- 3) в течение нескольких минут образуется различных размеров асимметричный безболезненный плотный незудящий инфильтрат, может быть бледно-розового цвета и не отличаться от неизменной кожи;
- 4) отежная жидкость скапливается в глубоких слоях кожи, может пропитывать дерму, подкожную клетчатку и даже мышцы и не распространяется на эпидермис;
- 5) при надавливании не остается ямки;
- 6) может сохраняться до 72 ч.

Обычно АО возникает в местах расположения рыхлой соединительной ткани, богатой тучными клетками, — на веках, губах, мошонке, слизистой

рта, языке, гортани и др. Особенно опасен отек гортани, так как может вызвать асфиксию. При его появлении отмечаются беспокойство, нарастающая осиплость голоса, кашель, затрудненное шумное стридорозное дыхание, цианоз кожи лица, в тяжелых случаях развивается асфиксия. При отеке слизистой желудочно-кишечного тракта иногда возникает кишечная непроходимость, характерны тошнота и рвота, острые схваткообразные боли в животе, метеоризм, усиленная, а позже ослабленная перистальтика кишечника. Описаны неврологические и сердечно-сосудистые расстройства при соответствующей локализации отека. Наличие его в области головы может сопровождаться отеком серозных мозговых оболочек с появлением менингеальных симптомов, головных болей, рвоты и судорог.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КРАПИВНИЦЫ И АНГИОТЕКА**

Для *уртикарного васкулита* характерны длительное (более 36 ч) сохранение болезненных элементов сыпи и резидуальная гиперпигментация, особенно на голених. Часто возникают системные реакции в виде артралгии, миалгии, гастроинтестинальных, легочных и глазных симптомов. Выявляются повышение скорости оседания эритроцитов, С-реактивный белок, гипокплементемия. Диагноз подтверждают биопсией кожи (выявляются полиморфно-ядерная инфильтрация сосудистой стенки и периваскулярного пространства, лейкоцитоклазия, эритроцитарная экстравазация и отложения фибрина).

Для *многоформной эритемы* характерна полиморфность высыпаний (макулы, папулы, элементы-«мишени», буллезные элементы и уртикарные высыпания). Заболевание возникает после переохлаждения, перенесенной острой респираторной инфекции, может сопровождаться лихорадкой, болями в суставах и мышцах и др. Отдельные элементы многоформной эритемы иногда не исчезают, а остаются фиксированными. Характерно поражение конечностей. Зуд, как правило, отсутствует.

*Детская почесуха* (строфулюс, детская папулезная крапивница) сопровождается волдырями размером от 2 до 10 мм, в центральной части которых располагается узелок с везикулой. Волдыри локализуются симметрично на коже разгибательных поверхностей конечностей, туловища. Больных беспокоит сильный зуд.

*Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, целиакия, аутоиммунное заболевание щитовидной железы и другие аутоиммунные заболевания* — у пациентов с этими заболеваниями крапивница может быть их проявлением или возникать спорадически с течением времени. Этиология появления волдырей остается неясной, но может

быть связана с прямой активацией тучных клеток через рецепторы комплемента или с образованием аутоантител, которые могут привести к анафилактической дегрануляции.

**Герпетиформный дерматит Дюринга** характеризуется сгруппированными (герпетиформными), симметрично расположенными пузырьками, сопровождается выраженным зудом. Локализация чаще на коже разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, ягодиц, лопаточной области, волосистой части головы. Часто сопровождается глютеновой недостаточностью при синдроме нарушенного всасывания. При иммунофлюоресцентной диагностике определяют отложения IgA-антител в базальной мембране кожи, положительная проба с йодистым калием, большое количество эозинофилов в пузырьках.

**Буллезный пемфигоид** — аутоиммунный пузырьный дерматоз, при котором формируются иммунные комплексы к антигенам базальной мембраны, характерны генерализованные буллезные высыпания, однако вначале возможны уртикарные высыпания и зуд. При биопсии кожи и иммунофлюоресцентном окрашивании определяются отложения IgG-антител и комплемента на базальной мембране.

**Пигментная крапивница (мастоцитоз)** характеризуется очаговыми скоплениями тучных клеток, содержащих несколько ядер и много гранул, в коже и внутренних органах, таких как костный мозг, печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт и лимфатические узлы. Заболевание протекает доброкачественно у большинства пациентов с кожным процессом. При расчесывании или повреждении красновато-коричневой плоской папулезно-макулезной сыпи появляются эритема и волдыри из-за дегрануляции тучных клеток (симптом раздражения Унны проверяется средней интенсивности потиранием кожного элемента деревянным шпателем в течение 20 с).

**Системный мастоцитоз** сопровождается инфильтрацией тучными клетками печени, селезенки, лимфатических узлов и других органов. Под влиянием различных факторов тучные клетки выделяют медиаторы и возникают приливы крови, свистящее дыхание, головные боли, отеки и шок. Диагноз подтверждают морфологическим исследованием биоптата.

**CAPS** включает FCAS, синдром Макла–Уэллса и NOMID (также известное как хронический инфантильный неврологический кожный и суставной синдром — CINCA). Все 3 криопиринопатии возникают из-за патогенных вариантов на хромосоме 1q44 в одном гене (NLRP3), кодирующем белок, называемый криопирином.

**FCAS**, ранее называвшийся семейной холодовой крапивницей, является самым мягким из расстройств, связанных с криопирином. Воздействие холода, например в кондиционируемом помещении, приводит к стереотипной системной воспалительной реакции, включающей лихорадку, крапивницу,

конъюнктивит и артралгии. Симптомы обычно развиваются в течение первого года жизни. Приступы обычно проходят в течение 24 ч, хотя наблюдается значительная изменчивость.

*Синдром Макла–Уэллса* — редкое заболевание, характеризующееся появлением лихорадки, головной боли, крапивницы, боли в суставах (артралгии или артриты), прогрессирующей сенсоневральной тугоухости; также возможно развитие вторичного амилоидоза с нефропатией. Эпизоды лихорадки случаются с нерегулярными интервалами каждые несколько недель, длятся от 12 до 36 ч, проходят спонтанно. Возраст начала заболевания варьируется.

Аномалии криопиринина ответственны и за *NOMID*. Клинические признаки включают напоминающую крапивницу мигрирующую эритематозную сыпь практически с рождения, лихорадку, нарушение роста, аномальное лицо с выступающими лобными буграми, выпуклые глаза и седловидный нос.

В диагностические критерии CAPS входят повышенные маркеры воспаления (С-реактивный белок и сывороточный амилоид А) плюс по крайней мере 2 из 6 типичных проявлений:

- 1) сыпь, похожая на крапивницу;
- 2) эпизоды, вызванные холодом;
- 3) сенсоневральная потеря слуха;
- 4) симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата;
- 5) хронический асептический менингит;
- 6) аномалии скелета.

Диагноз CAPS подтверждается генетическим тестированием на мутации NALP3.

Центральная роль ИЛ-1 $\beta$  в этих расстройствах подтверждается эффективностью терапии, направленной против ИЛ-1, которая включает анакинру (начальная доза — 1–2 мг/кг в день, типичная максимальная доза — 8 мг/кг в день, вводится подкожно) — антагонист рецептора ИЛ-1, рилонацепт (вводится подкожно, ударная доза — 4,4 мг/кг, максимальная доза — 320 мг; еженедельная поддерживающая доза — 2,2 мг/кг, максимальная доза — 160 мг) и канакинумаб. Анакинра может превосходить другие препараты для лечения воспаления центральной нервной системы. У пациентов с FCAS лечение анакинрой может предотвратить приступы, вызванные холодом, и значительно уменьшить ежедневные симптомы. Вакцинацию против пневмококка следует проводить с осторожностью из-за возможности усиления воспалительной реакции, связанной с CAPS.

При **злокачественных новообразованиях** также может наблюдаться крапивница, особенно при парапротеинемиях IgM и иногда IgG. Этиология также неясна, но может быть обусловлена комплемент-зависимыми механизмами.

Дифференциальный диагноз у детей проводится с экзантемой, вызванной **энтеровирусной и парвовирусной инфекциями**. Энтеровирусная экзантема

характеризуется эритематозной пятнисто-папулезной сыпью, исчезающей при надавливании и не сопровождающейся зудом. При парвовирусной инфекции может быть пятнисто-папулезная, «кружевная» эритематозная сыпь, не сопровождающаяся зудом, характерен симптом «нашлепанных щек».

Для дифференциальной диагностики АО и **НАО** используют определение С4-компонента комплемента: нормальные показатели С4-компонента позволяют в 96 % случаев исключить НАО, тогда как уровень С1-ингибитора при НАО 2-го типа может быть в норме (исследование проводят у детей старше года).

## ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

При крапивнице, АО госпитализация показана следующим пациентам:

- 1) с острой спонтанной генерализованной крапивницей;
- 2) ангионевротическим отеком, сопровождающимся признаками стеноза гортани и риском развития асфиксии;
- 3) ангионевротическим отеком, локализованным в области головы и шеи;
- 4) крапивницей, сопровождающей анафилаксию;
- 5) тяжелыми формами обострения хронической крапивницы, ангионевротическим отеком, торпидным к лечению в амбулаторных условиях.

## ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В качестве первого шага в ведении пациентов руководства по крапивнице рекомендуют избегать идентифицируемых триггеров (например, НПВП) и физических раздражителей, которые особенно важны в случаях сопутствующей индуцируемой крапивницы.

НПВП ухудшают симптомы крапивницы у многих пациентов, обострение обычно наступает через 15 мин после приема, но может и через сутки, хотя большинство пациентов сообщают о симптомах в течение 1–4 ч. В исследовании с участием 68 детей с хронической крапивницей и отсутствием предшествующих реакций на НПВП подтвержденная провокационная чувствительность к аспирину была обнаружена у 10–24 %, чаще всего проявляясь в виде АО губ.

Рекомендуется соблюдение элиминационной диеты с исключением предполагаемых аллергенов, но при отсутствии связи с симптомами эффективность гипоаллергенной диеты, в том числе без добавок и консервантов, не доказана. В случае индуцируемой крапивницы — устранение

воздействия физических факторов, при лекарственной крапивнице исключают препараты, вызывающие ее симптоматику.

Заместительная гормональная терапия, применяемая у пациентов с гипотиреозом, может положительно влиять на течение крапивницы. В случае эутиреоза даже в присутствии антител против щитовидной железы лечение L-тироксина не рекомендуется. Разрешение хронической крапивницы во время безглютеновой диеты спорадически наблюдается у пациентов с целиакией.

В качестве *медикаментозного* лечения острой крапивницы или обострения хронической крапивницы используются АГП — блокаторы H1-рецепторов гистамина. Выделяют препараты 1-го (табл. 6, 7) и 2-го (табл. 8) поколений.

Таблица 6

**Дозирование пероральных антигистаминных препаратов 1-го поколения у детей, возрастные ограничения (согласно инструкциям к препаратам, размещенным на сайте реестра Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении (<https://www.rceth.by/Refbank/>))**

Международное/ торговое название	Дозировка	Лекарственная форма
Dimetindene/ Фениден, Фенистил Нью	У детей в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев — в суточной дозе 2 капли на килограмм массы тела, разделяя на 3 приема, 7–10 суток; у детей с массой тела 15–22,5 кг — по 10–15 капель 3 раза в сутки, 7–10 суток; у детей с массой тела 22,5–30 кг — по 15–20 капель 3 раза в сутки, 7–10 суток	Капли для внутреннего применения 1 мг/мл
Clemastine/Тавегил	Детям в возрасте от 6 до 12 лет — по ½ – 1 таблетке 2 раза в сутки, 7–10 суток; старше 12 лет — по 1 таблетке 2 раза в сутки, 7–10 суток	Таблетки 1 мг
Chloropyramine/ Супрастин	Детям в возрасте от 2 до 6 лет — по ½ таблетки 2 раза в сутки, 7–10 суток; от 6 до 14 лет — по ½ таблетки 2–3 раза в сутки; от 14 до 18 лет — по 1 таблетке 3–4 раза в сутки, 7–10 суток (суточная доза — 75–100 мг)	Таблетки 25 мг
Suroheptadine/ Перитол*	Детям в возрасте 6 месяцев – 2 года — до 400 мкг/кг/сут; 2 года – 6 лет — 6 мг/сут; старше 6 лет — 12 мг/сут	Таблетки 4 мг; сироп во флаконах 400 мкг/мл

\*Не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Таблица 7

**Дозирование парентеральных антигистаминных препаратов 1-го поколения у детей, возрастные ограничения (согласно инструкциям к препаратам, размещенным на сайте реестра Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении (<https://www.rceth.by/Refbank/>))**

Международное/ торговое название	Дозировка	Лекарственная форма
Clemastine/Тавегил	Пациентам в возрасте старше 1 года — в/м по 25 мкг/кг/сут, разделяя на 2 инъекции; при в/в инъекции содержимое растворить в физиологическом растворе 1 : 5, вводить 2–3 мин медленно	Раствор для инъекций 1 мг/мл 2 мл (0,1 % 2 мл), ампулы по 2 мл
Chloropyramine/ Супрастин	В/м детям в возрасте 1–12 месяцев — 2%-ный раствор 0,25 мл (¼ ампулы — 5 мг хлоропирамина); 1–6 лет — 0,5 мл (½ ампулы — 10 мг); 6–14 лет — 0,5–1,0 мл (½–1 ампула — 10–20 мг); старше 14 лет — 1 мл (20 мг) 1–2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 2 мг/кг	Раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл (2 % 1 мл), в/в можно применять в исключительных случаях по показаниям (!)
Diphenhydramine/ Димедрол	Детям в/м в возрасте 7–12 месяцев — по 0,3–0,5 мл (3–5 мг); 1–3 года — по 0,5–1 мл (5–10 мг); 4–6 лет — по 1–1,5 мл (10–15 мг); 7–14 лет — по 1,5–3 мл (15–30 мг) при необходимости — каждые 6–8 ч; старше 14 лет — по 1–5 мл (10–50 мг) 1–3 раза в сутки	Раствор для инъекций 10 мг/мл 1 мл

Таблица 8

**Дозирование неседативных антигистаминных препаратов 2-го поколения у детей, возрастные ограничения (согласно инструкциям к препаратам, размещенным на сайте реестра Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении (<https://www.rceth.by/Refbank/>))**

Международное/ торговое название	Дозировка*	Лекарственная форма
Quifenadine/ Фенкарол	Детям в возрасте до 3 лет — по 5 мг 2–3 раза в сутки 14–28 суток; 3–7 лет — по 10 мг 2 раза в сутки, 14–28 суток; 7–12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки, 14–28 суток; 12 лет и старше — по 25–50 мг 2–4 раза в сутки, 14–28 суток	Таблетки 10, 25, 50 мг

Международное/ торговое название	Дозировка*	Лекарственная форма
Cetirizine / Парлазин, Цетрин, Аллеркапс, Зодак	Детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года — по 5 капель 1 раз в сутки, 14–28 суток; 1–2 года — по 5 капель 1–2 раза в сутки, 14–28 суток; 2–6 лет — по 5 капель 2 раза в сутки, 14–28 суток; 6–12 лет — по 1 таблетке 1 раз в сутки или по 10 капель 2 раза в сутки, 14–28 суток; 12 лет и старше — по 1 таблетке или 20 капель 1 раз в сутки, 14–28 суток	Капли для приема внутрь 10 мг/мл; таблетки 10 мг
Loratadine / Кларитин, Лоратадин фарм- лэнд	Детям в возрасте 2–6 лет (при массе тела 30 кг и менее) — по 5 мл 1 раз в сутки, 14–28 суток; 6 лет и старше (при массе тела более 30 кг) — по 1 таблетке или 10 мл сиропа 1 раз в сутки, 14–28 суток	Сироп 5 мг / 5 мл; таблетки 10 мг
Desloratadine / Эриус, Лордес, Лортин, Дезлоратадин-ФТ	Детям в возрасте 6–11 месяцев — по 2 мл сиропа 1 раз в сутки, 14–28 суток; 11 месяцев – 5 лет — по 2,5 мл сиропа 1 раз в сутки, 14–28 суток; 5–12 лет — по 5 мл сиропа раз в сутки, 14–28 суток; 12 лет и старше — по 1 таблетке или 10 мл сиропа 1 раз в сутки, 14–28 суток	Сироп 0,5 мг/мл; таблетки 5 мг
Levocetirizine / Неоклер, Аллергвэй, Ксизал, Парлазин-нео	Детям в возрасте 2–6 лет — по 5 капель 2 раза в сутки, 14–28 суток; 6–12 лет — по 1 таблетке 1 раз в сутки или по 10 капель 2 раза в сутки, 14–28 суток; 12 лет и старше — по 1 таблетке или 20 капель 1 раз в сутки, 14–28 суток	Капли для приема внутрь 5 мг/мл; таблетки 5 мг
Bilastine/Никсар	Детям в возрасте 12 лет и старше — по 1 таблетке 1 раз в сутки, 14–28 суток	Таблетки 20 мг
Ebastine / Кестин, Аллергостин	Детям в возрасте от 12 лет и старше — по 1 таблетке 1 раз в сутки, 14–28 суток	Таблетки 10, 20 мг
Fexofenadine** / Телфаст, Аллегра, Фексофаст, Аллерфекс	Детям в возрасте 6–12 лет — по ½ таблетки (30 мг) 2 раза в сутки, 14–28 суток; 12 лет и старше — по 1 таблетке 2 раза; старше 12 лет — суточная доза составляет 120–180 мг в сутки, 14–28 суток	Таблетки 60, 120, 180 мг
Rupatadine** / Рупафин	Детям в возрасте 12 лет и старше — по 1 таблетке 1 раз в сутки, 14–28 суток	Таблетки 10 мг
Acrivastine** / Семпрекс	Детям старше 12 лет — по 8 мг 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза — 8 мг, максимальная суточная доза — 24 мг	Капсулы 8 мг

\* При крапивнице допустимы более длительные курсы.

\*\* Не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Деление АГП на поколения носит условный характер и не имеет четко обозначенных признаков, а основным критерием отнесения антигистаминного препарата к 1-му или 2-му поколению является наличие или отсутствие седативного эффекта. Некоторые препараты попали в ту или иную группу в зависимости от времени их синтеза. АГП 1-го поколения, являясь липофильными молекулами, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и блокируют H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы головного мозга, а также центральные серотониновые и М-холинорецепторы и оказывают выраженное седативное действие. АГП могут обладать характеристиками препаратов как 1-го, так и 2-го поколения: например, антигистаминные 2-го поколения цетиризин и эбастин могут вызывать сонливость, в то время как хифенадин седативного эффекта не вызывает, хотя и относится некоторыми авторами к 1-му поколению. Лоратадин не оказывает седативного действия на большинство взрослых при обычной дозе 10 мг 1 раз в день, хотя оно может возникнуть при более высоких дозах. Фексофенадин также не оказывает седативного эффекта в рекомендуемых дозах и даже в дозах, превышающих рекомендуемые.

При острой спонтанной крапивнице могут использоваться АГП разных поколений, но при отсутствии особых показаний не рекомендуется применение седативных АГП 1-го поколения. Антигистаминные 2-го поколения предпочтительны для терапии ХСК.

АГП 1-го поколения столь же эффективны, как и более новые АГП 2-го поколения, но имеют больше побочных эффектов.

Эти дополнительные свойства неравномерно распределены среди АГП. У препаратов 2-го поколения также задокументированы действия, не связанные с основным антигистаминным эффектом.

Характерные побочные эффекты АГП 1-го поколения:

- низкая селективность в отношении H<sub>1</sub>-рецептора;
- способность проникать через гематоэнцефалический барьер;
- выраженное антихолинергическое и седативное действие на центральную нервную систему (но могут вызывать и парадоксальное возбуждение);
- опасность удлинения интервала QT (гидроксизин, доксепин и дифенгидрамин), особенно в сочетании с другими средствами, удлиняющими интервал QT (например, с антиаритмическими препаратами, макролидами, фторхинолонами).

Международные рекомендации настоятельно не рекомендуют использование H<sub>1</sub>-АГП 1-го поколения: в документах ВОЗ, ARIA, GA<sup>2</sup>LEN настоятельно рекомендуется больше не использовать эти ЛП, особенно у детей, в качестве агентов первой линии.

Побочные эффекты АГП системного действия (седативных, 1-го поколения) обусловлены их проникновением через гематоэнцефалический барьер

и связыванием с H1-рецепторами головного мозга. В результате развивается седативный эффект, нарушение координации, внимания. Кроме этого, седативные АГП, 1-го поколения вызывают блокаду М-холинорецепторов с развитием сухости слизистых оболочек, нарушения зрения и мочеиспускания, оказывают хинидиноподобное влияние на миокард, провоцируя нарушения ритма, обладают множественными взаимодействиями с другими препаратами, такими как анальгетики, снотворные, седативные средства. Для АГП 1-го поколения характерна тахифилаксия и необходимость неоднократного приема в течение дня для сохранения эффективности. Данные ЛП влияют на REM-фазу сна, на обучение и производительность, выполнение сложных сенсомоторных задач, таких как вождение, вызывают фотосенсибилизацию. У детей школьного возраста использование седативных АГП было связано с ухудшением успеваемости в школе, а у детей до года они могут вызывать парадоксальное возбуждение. АГП 2-го поколения также не лишены побочных эффектов: у многих из них описаны повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ), тахикардия (цетиризин, лоратадин, биластин и др.), удлинение интервала QT (биластин, дезлоратадин). Дезлоратадин, лоратадин, левоцетиризин могут вызывать фотосенсибилизацию.

АГП 2-го поколения имеют целый ряд преимуществ перед 1-м поколением антигистаминных: высокая специфичность и высокое сродство к H1-рецепторам (следовательно, имеют меньше побочных эффектов), быстрое начало действия, отсутствие связи абсорбции с приемом пищи, большая продолжительность действия, отсутствие блокады других типов рецепторов, почти не обладают седативным и холинергическим эффектом, в терапевтических дозах практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, нет тахифилаксии.

Для длительной терапии хронической крапивницы показано применение препаратов 2-го поколения, однако и АГП 1-го поколения сохраняют свою значимость для терапии обострений заболевания (в основном из-за наличия у них парентеральных форм для применения у детей). Но следует помнить, что даже использование седативных АГП 1-го поколения на ночь вызывает остаточную дневную седацию из-за сохранения активных метаболитов.

## **НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ КРАПИВНИЦЕ И АНГИОТЕКЕ**

Порядок оказания экстренной и неотложной медицинской помощи при крапивнице и АО:

1. Показана элиминация возможного этиологического фактора (индивидуальная элиминационная диета при наличии пищевой аллергии, уменьшение воздействия физических провоцирующих факторов (температура, инсо-

ляция, давление, физическая нагрузка и др.), прекращение приема, замена ЛП, лечение инфекции).

2. Для оказания скорой медицинской помощи при острой крапивнице показано назначение внутрь АГП 2-го поколения на выбор (дозирование см. в табл. 8): лоратадин — сироп 1 мг/мл 100 мл, таблетки 10 мг; дезлоратадин — капсулы 5 мг, таблетки 5 мг; цетиризин — таблетки 10 мг, капсулы 5 и 10 мг, капли для приема внутрь 10 мг/мл 20 мл; хифенадин — таблетки 10 мг.

При быстром развитии клинических симптомов крапивницы, наличии генерализованных уртикарных высыпаний, ангионевротического отека, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта в качестве стартового лечения первой линии показано назначение следующих АГП 1-го поколения парентерально на выбор (дозирование см. в табл. 7): хлоропирамин — раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл; клемастин — раствор для инъекций 1 мг/мл 2 мл; дифенгидрамин — раствор инъекций 10 мг/мл 1 мл.

При генерализованной крапивнице, ангионевротическом отеке с локализацией в области головы и шеи, а также при отсутствии эффекта от стартового лечения крапивницы АГП на этапе оказания скорой медицинской помощи показано введение ГКС: преднизолон — раствор для инъекций 30 мг/мл 1 мл, из расчета 1–2 мг/кг массы тела, при в/в — на 10–20 мл натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл). Возможно применение дексаметазона — раствор для инъекций 4 мг/мл 1 или 2 мл — в эквивалентной преднизолону дозе. При сохранении медицинских показаний возможно применение ГКС до 5–7 суток. В случае развития ангионевротического отека в области гортани при наличии медицинских показаний рекомендовано проведение экстренной интубации или трахеостомии.

## **ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ**

При ХСК в качестве терапии первой линии проводится плановая терапия одним из АГП для системного применения без седативного эффекта на выбор (хифенадин — с первых дней жизни; дезлоратадин — с 6 месяцев; цетиризин — с 6 месяцев; лоратадин — с 2 лет; левоцетиризин — с 2 лет; эбастин — с 12 лет; биластин — с 12 лет) до купирования симптомов (дозирование см. в табл. 8). Длительность лечения АГП может быть увеличена в зависимости от клинической ситуации.

Не зарегистрированы в Республике Беларусь, но применяются для лечения ХСК в других странах фексофенадин — с 6 лет, рупатадин — с 12 лет, акривастин — с 12 лет.

У детей в возрасте до 6 месяцев из неседативных АГП, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению в этом возрасте других АГП

2-го поколения, может быть назначен только хифенадин (таблетки 10 мг, применяется у пациентов в возрасте до 3 лет в дозе 5 мг 2–3 раза в сутки) или пероральные АГП 1-го поколения.

Необходимо отметить, что некоторые источники ошибочно относят хифенадин к 1-му поколению АГП лишь из-за времени создания — 1970-е годы, когда еще не существовало деления АГП на 1-е и 2-е поколения.

Принимая во внимание такие характеристики препарата хифенадина, как метаболизм, профиль безопасности, эффективность, отсутствие седативного эффекта, продолжительность действия, можно заключить, что он является первым представителем неседативных АГП нового поколения. У хифенадина нет возрастных ограничений, препарат обладает низкой липофильностью и его содержание в мозговых тканях низкое (менее 0,05 %), что объясняет отсутствие угнетающего влияния на центральную нервную систему, — именно поэтому хифенадин относят к неседативным АГП. Хифенадин также активирует диаминооксидазу (гистаминазу), которая разрушает гистамин в тканях, блокирует 5-HT<sub>1</sub>-серотониновые рецепторы, что значительно ослабляет действие основных медиаторов зуда — серотонина и гистамина.

*В лечении ХСК рекомендуется поэтапный алгоритм, начинающийся с неседативных H1-АГП 2-го поколения в стандартной дозировке. Если контроль симптомов недостаточен, рекомендуется последующее усиление терапии с увеличением дозы препаратов до четырехкратной по сравнению с разрешенной дозой, что приводит к хорошо контролируемым симптомам у 90 % пациентов.*

Одновременное применение нескольких АГП не рекомендовано, так как не является более эффективным.

В международных рекомендациях вторым этапом лечения также обычно идет увеличение стандартной дозы H1-АГП 2-го поколения — именно такой подход считают предпочтительным.

В связи с недостаточной доказательной базой данного подхода у детей, Союз педиатров России рекомендует при сохранении симптомов крапивницы на фоне применения возрастной дозы АГП 2-го поколения в течение 2–4 недель или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, увеличение дозы до двухкратной (*вторая линия терапии*).

Систематический обзор 2016 года показал, что дозы в 2–4 раза выше, чем стандартные, были полезны для контроля зуда (хотя и не количества волдырей) примерно у 63 % пациентов, у которых не наблюдалось адекватного ответа на терапию стандартной дозой. Например, дозировка дезлоратадина или левоцетиризина, превышающая стандартную в 4 раза, помогает при зуде, хотя более высокие дозы не всегда уменьшают количество волдырей. Кроме того, не все антигистаминные препараты более эффективны в высоких дозах. Доказательства эффективности высоких доз были наиболее убедительны для левоцетиризина.

на и дезлоратадина, умеренные — для цетиризина и слабые — для фексофенадина. Исследование I. Marín-Sabañas и соавторов оценивало общую эффективность препаратов 2-го поколения и обнаружило, что стандартная доза АГП 2-го поколения контролировала симптомы только у 18 % пациентов с хронической крапивницей, тогда как дозы, в 4 раза превышающие стандартную, обеспечивали контроль над симптомами у 74 % пациентов.

В рандомизированном исследовании 80 пациентам с рефрактерной хронической крапивницей назначали либо левоцетиризин, либо дезлоратадин. Увеличение дозы левоцетиризина и дезлоратадина в 4 раза улучшало симптомы заболевания без ущерба для безопасности у  $\frac{3}{4}$  пациентов с трудно поддающейся лечению хронической крапивницей.

Сравнительных исследований комбинаций двух АГП не проводилось, хотя одно ретроспективное исследование показало, что большее количество пациентов достигло контроля над заболеванием, комбинируя высокие дозы (например, четырехкратные) двух АГП по сравнению с высокими дозами отдельных АГП.

В некоторых исследованиях показали эффективность и безопасность доз АГП, превышающих четырехкратную (максимально использовались восьмикратные дозировки), чтобы избежать назначения циклоспорина, при этом потребность в терапии третьей линии была снижена на 49 % при очень незначительном увеличении зарегистрированных побочных эффектов.

Повышение дозировки неседативных АГП вносилось в современные международные руководства по крапивнице уже с 2000 года, и пока в литературе не было сообщений о серьезных побочных эффектах. Необходимо отметить, что в международных рекомендациях закреплена возможность применения неседативных АГП в дозировках вплоть до четырехкратных, однако у детей в связи с недостаточностью доказательной базы такой тактики лечения следует придерживаться с осторожностью: для пациентов детского возраста решение об увеличении дозы Н1-АГП 2-го поколения следует принимать индивидуально по решению врачебной комиссии, с одобрения этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия родителей (законных представителей).

Имеются ограниченные данные об использовании четырехкратных дозировок Н1-АГП 2-го поколения у детей. Так, когортное исследование 175 детей с диагнозом хронической крапивницы показало клиническую эффективность и безопасность использования доз Н1-АГП 2-го поколения выше стандартных: всем детям назначали АГП 2-го поколения ежедневно согласно возрастным рекомендациям, затем дозу увеличивали до четырехкратной рекомендуемой дозы через 2–4 недели, если симптомы хронической крапивницы сохранялись. В результате у 161 из 175 детей (92 %) симптомы крапивницы прекратились при ежедневном приеме АГП и только у 17 детей

(9,7 %) наблюдалась рефрактерная хроническая крапивница — им потребовалось назначение омализумаба. Другое, ретроспективное исследование также оценило эффективность и переносимость увеличенной дозы у детей с ХСК в педиатрической больнице: 44 из 66 детей (66,7 %), получавших H1-АГП 2-го поколения, ответили положительно на такую терапию (25 — при назначении стандартной дозы, 16 — двойной, 2 — тройной и 1 — четырехкратной дозы); терапию омализумабом начали 12 (18,2 %) пациентов.

Большинство врачей рекомендуют регулярный прием неседативных H1-АГП и советуют пациентам свести к минимуму ежедневные изменения в схеме приема лекарств. В небольшом количестве исследований оценивалась эффективность приема АГП по мере необходимости, и было обнаружено, что она уступает регулярному приему. В исследовании, в котором приняли участие более 100 пациентов с хронической крапивницей, участники были рандомизированы в группу приема дезлоратадина в дозе 5 мг в день и плацебо или в группу приема плацебо ежедневно с дезлоратадином в случае необходимости для контроля симптомов. Через 4 и 8 недель наблюдалась статистически значимая разница в показателях качества жизни в пользу обычного приема дезлоратадина.

Согласно действующему на сегодня Клиническому протоколу, при неэффективности стартового лечения крапивницы АГП в течение 2–4 недель рекомендуется перейти на лечение по одному из вариантов:

- 1) попробовать заменить один неседативный АГП на другой;
- 2) добавить к неседативному АГП монтелукаст (таблетки 4, 5 или 10 мг) 1 раз в сутки в дозах: 2–5 лет — 4 мг, 6–15 лет — 5 мг, старше 16 лет — 10 мг), однако имеется не так много доказательств эффективности этой комбинации при крапивнице;

- 3) назначить двойную возрастную дозу неседативного АГП пациентам с хронической крапивницей и/или АО, не реагирующим на применение рекомендуемых доз данных ЛП, в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (листочками-вкладышами);

- 4) добавить к неседативному АГП H2-гистаминоблокатор (фамотидин — таблетки 20 мг, 0,6 мг/кг/сут в 2 приема, 4–6 недель) (off-label, при условии получения информированного согласия пациента/законного представителя). Блокаторы H2-рецепторов гистамина показаны больным, не отвечающим на АГП, блокирующие H1-рецепторы. Однако систематические обзоры показали, что данные об эффективности H2-антагонистов для лечения являются слабыми и ненадежными.

Таким образом, действующие на сегодняшний день клинические протоколы включают возможность назначения двойной возрастной дозы неседативного АГП.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ КРАПИВНИЦЫ

Сегодня не существует стандартизированного подхода к лечению рефрактерной хронической крапивницы, а в опубликованных руководствах только перечислены варианты, которые можно использовать. Целью терапии у пациентов с рефрактерной хронической крапивницей является достижение уровня контроля симптомов и улучшение качества жизни до приемлемого для пациента при минимизации побочных эффектов, связанных с терапией. Так как хроническая крапивница не приводит к необратимому повреждению органов и в конечном итоге проходит у большинства пациентов, то лечение, имеющее серьезные побочные эффекты, не оправдано.

*Циклоспорин* является иммунодепрессантом, который подавляет дегрануляцию тучных клеток, базофилов и продукцию цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и других воспалительных цитокинов), тем самым ингибируя активированные Т-лимфоциты. Циклоспорин обладает потенциальными нефротоксическими эффектами и может вызывать артериальную гипертензию, но по сравнению с длительным использованием стероидов он имеет гораздо лучшее соотношение риск/польза.

Если начальная доза 2,5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг в 2 приема. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 недели. При использовании циклоспорина должно проводиться мониторинг: концентрации креатинина сыворотки крови, мочевины, мочевой кислоты, магния, калия, ферментов печени, билирубина; скорости клубочковой фильтрации; артериального давления; липидограммы. Контроль общего анализа крови рекомендуется проводить не реже 1 раза в месяц.

Необходимо помнить, что применение циклоспорина у детей при хронической крапивнице проводится по незарегистрированным показаниям, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации и клинические протоколы. Согласно инструкции, циклоспорин А не разрешен к применению у детей, поэтому его назначение осуществляют по решению врачебного консилиума.

В исследовании 16 детей в возрасте от 9 до 18 лет с хронической крапивницей оценивали применение циклоспорина при симптомах, рефрактерных к высоким дозам цетиризина и гидроксизина.

Циклоспорин в дозе 3 мг/кг в день, разделенный на 2 приема, был добавлен к АГП. Концентрацию циклоспорина измеряли через 2 недели и каждые 4 недели после увеличения дозы и поддерживали на уровне

до 200 нг/мл. Крапивница была полностью купирована у всех пациентов, среднее время ответа составило 7 дней, средняя продолжительность лечения — 5,5 месяцев. Ни у одного ребенка не было выраженных побочных эффектов. У одной трети возник рецидив после прекращения лечения, и все они ответили на возобновление приема циклоспорина.

В случаях среднетяжелого/тяжелого течения ХСК при неэффективности АГП в двойной дозе назначается циклоспорин (капсулы 25, 50, 100 мг) внутрь в начальной дозе 2,5–3 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема с 12-часовым интервалом. При недостаточной положительной динамике или ее отсутствии через 4 недели доза может быть увеличена до максимальной — 5 мг/кг массы тела в сутки (в зависимости от индивидуального состояния пациента). При достижении положительного результата дозу необходимо снижать на 0,5–1,0 мг/кг/сут каждые 2–8 недель до полной отмены (длительность непрерывной терапии циклоспорином составляет от 3 месяцев до 1 года). При возникновении рецидива проводят повторный курс. Несмотря на то, что 8-недельного курса лечения может быть достаточно, было показано, что терапия продолжительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится. Эффективность циклоспорина А была показана у некоторых детей с хронической крапивницей, которая не контролировалась высокими дозами АГП или их комбинацией с преднизолоном. Циклоспорин подавляет дегрануляцию тучных клеток, базофилов и продукцию цитокинов, однако его использование ограничено возможными побочными эффектами. Назначение циклоспорина А возможно при условии мониторинга артериального давления и концентрации мочевины, магния, креатинина сыворотки крови. Применение циклоспорина А можно рассматривать в тех случаях, когда комбинация Н1-АГП 2-го поколения и омализумаба недостаточна для контроля симптомов крапивницы или нет возможности назначить пациенту омализумаб.

Кроме циклоспорина, при хронической крапивнице используются и другие иммунодепрессанты (такролимус, сиролимус, микофенолат, метотрексат), которые могут быть полезны у пациентов с неадекватным или отсутствующим ответом на омализумаб или в регионах, где омализумаб недоступен, однако исследований об их применении и эффективности у детей нет. Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии неизвестна. Обычно лечение проводится в течение 3 месяцев, а затем постепенно доза снижается в течение еще нескольких месяцев в зависимости от переносимости.

В случаях среднетяжелого/тяжелого течения хронической спонтанной крапивницы при неэффективности АГП в двойной дозе пациентам в возрасте 12 лет и старше назначается *омализумаб* (гуманизированные рекомбинантные антитела к IgE) согласно инструкции по медицинскому применению (листу-вкладышу). Омализумаб — моноклональное антитело против IgE, одобрено для лечения детей с ХСК, когда крапивница не контролируется

H1-АГП; есть редкие сообщения об эффективности омализумаба у детей с холодовой и солнечной крапивницей.

В тяжелых случаях заболевания могут применяться экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез), введение внутривенных иммуноглобулинов.

При резистентной, часто рецидивирующей крапивнице, частых генерализованных высыпаниях, нарушающих качество жизни, отечественный клинический протокол рекомендует иммуноглобулин человека нормальный (0,4 г/кг на введение 1 раз в сутки, 5 дней) раствор для инфузий 5%-ный.

*Имуноглобулин* является иммуномодулирующим агентом, который изменяет клеточную адгезию, иммунорегуляторные молекулы, функцию комплемента, уровни цитокинов, продукцию аутоантител и антиидиотипические сети. Иммуноглобулин может быть вариантом лечения пациентов, у которых иммуномодулятор предпочтительнее иммунодепрессанта. Оптимальная доза, количество инфузий для введения и схема при хронической крапивнице неизвестны, и разовая доза варьировалась в исследованиях от 0,15 до 2 г/кг.

При холодовой крапивнице и ХСК показана *аутосеротерапия*. Курсы внутрикожной аутосеротерапии высокоэффективны при всех хронических крапивницах. В аутосыворотке в острый период аллергического заболевания имеются IgE-антитела, а также содержатся медиаторы аллергии и цитокины, что позволяет «десенсибилизировать» организм больного к биологически активным веществам, стимулирует систему их инактивации посредством формирования антимедиаторного и антиидиотипического ответа, снижает уровень IgE-антител. Аутосыворотку рекомендуется получать в период обострения процесса. Стерильную цельную сыворотку вводят внутрикожно по следующей схеме: 1-й день — 0,05 мл (с оценкой реакции); 2-й день — по 0,05 мл в 2 точки (при отсутствии реакции); 3-й — по 0,05 мл в 3 точки; 4-й — по 0,1 мл в 3 точки; 5-й — по 0,15 мл в 3 точки; 6-й — по 0,15 мл в 4 точки; 8-й — по 0,15 мл в 4 точки; 10-й — по 0,15 мл в 5 точек; 12-й — по 0,2 мл в 4 точки; 14-й день — по 0,2 мл в 5 точек. Всего на курс требуется 4,8 мл сыворотки. Если реакция отсутствует, можно вводить ежедневно по той же схеме, увеличивая общую дозу до 7–10 мл сыворотки. Наличие побочной реакции в виде гиперемии, возникающей через 15–30 мин после инъекции, не требует отмены лечения, однако необходим более щадящий режим иммунотерапии, уменьшение дозы или введение сыворотки, разведенной физиологическим раствором.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ФОРМ КРАПИВНИЦЫ

При индуцированных крапивницах рекомендуется плановая терапия одним из АГП для системного применения без седативного эффекта (табл. 8) или стабилизатор мембран тучных клеток — кетотифен (таблетки 1 мг: детям с 3 лет по 1 таблетке 2 раза в сутки; сироп 0,2 мг/мл: с 3 лет по 5 мл сиропа 2 раза в сутки; эффективность оценивается через 4 недели терапии, при эффективности длительность терапии — 3–6 месяцев). Стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен, астафен, недокромил натрия), принимаемые длительно, до 6–12 месяцев, при хронической крапивнице имеют мало доказанную клиническую эффективность и не рекомендуются международными согласительными документами по хронической крапивнице.

*Холинергическая крапивница:* назначаются неседативные АГП, гидроксизин, возможно лечение кетотифеном (при эффективности курс 3–6 месяцев), применяют анти-IgE-антитела.

*Холодовая крапивница:* лечение начинают с седативных или неседативных H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов, доза последних при необходимости может быть увеличена. При неэффективности АГП пробуют лечение кетотифеном или монтелукастом (3–6 месяцев). У пациентов с симптомами, рефрактерными к более высоким дозам H<sub>1</sub>-АГП, назначение омализумаба предпочтительнее других методов лечения.

Перед холодовой экспозицией возможно применение АГП 2-го поколения. Кортикостероиды практически не используются в лечении холодовой крапивницы. В ряде случаев при холодовой крапивнице, возникшей на фоне бактериальной или грибковой инфекции, эффективны антибактериальные или противогрибковые препараты. Внутривенные иммуноглобулины применяют при криоглобулинемии.

Холодовая десенсибилизация — десенсибилизация к холоду (индукция толерантности к холоду или закаливание) путем многократного воздействия на пациента холодной воды — является еще одним вариантом лечения, а так как она несет риск возникновения системных симптомов, то должна проводиться под наблюдением врача. Для поддержания десенсибилизированного состояния требуются ежедневные холодные души/ванны. Тем не менее несколько серий случаев показывают, что холодовая десенсибилизация может использоваться в качестве терапии. Пациенты десенсибилизируются к холоду путем многократного воздействия на кожу холодной воды. Начинают десенсибилизацию с температуры выше пороговой, затем постепенно ее снижают. Эта терапия снижает критический температурный порог и защищает пациента от будущих симптомов, вызванных холодом. Однако прекращение лечения всего на несколько дней приводит к полной потере толерантности к холоду и возобновлению симптомов.

*Солнечная крапивница*: необходимо избегать солнечного воздействия, использовать неседативные АГП и солнцезащитные средства (индекс защиты SPF 50). PUVA-терапия проводится 3 раза в неделю в течение 4–8 недель и подходит только для лечения взрослых, в детском возрасте не применяется. Местное использование АГП не рекомендовано. При тяжелой солнечной крапивнице возможно использование плазмафереза.

*Замедленная крапивница от давления*: АГП 2-го поколения на выбор и/или монтелукаст, ГКС в низких дозах, возможно использование внутривенного иммуноглобулина (1–3 введения).

*Аквагенная крапивница*: седативные и неседативные H1-гистаминоблокаторы, тренирующие души водой температуры тела 1 раз в неделю до появления сыпи. Перед водными процедурами рекомендуется наносить вазелин, масла.

*Хроническая аутоиммунная крапивница* (диагноз подтверждается на основании положительного внутрикожного введения аутосыворотки): H1-блокаторы 1-го и 2-го поколения и монтелукаст малоэффективны, применяются ГСК (перорально), циклоспорин А, плазмаферез, иммуноглобулин (в/в), аутосеротерапия.

Другие возможные методы лечения крапивницы:

1. Аутогемотерапия — инъекции аутологичной цельной крови или сыворотки (аутосеротерапия), обычно используется для лечения пациентов с резистентной к АГП крапивницей в нескольких странах мира (Китай, Германия, Индия, Иран и др.). Аутогемотерапия может иметь быстрые и стойкие положительные эффекты у пациентов с аутоиммунной крапивницей, что связано с возможным ингибирующим действием на аутоантитела. L. Yu и соавторы обнаружили, что введение аутологичной сыворотки в течение 8 недель пациентам с хронической крапивницей снижало активность заболевания и уровни анти-ИЛ-24, IgE в сыворотке (хотя в исследовании отсутствовала контрольная группа).

2. Диетические модификации для облегчения симптомов ХСК — эффективность является спорной: нет систематических обзоров и метаанализов двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных клинических исследований, охватывающих достаточное количество пациентов, чтобы сделать значимые выводы. Тем не менее некоторые проведенные исследования предполагают пользу диет у пациентов с хронической крапивницей. Предлагают диеты без псевдоаллергенов (например, пищевых добавок), диеты с низким содержанием гистамина, без глютена и др. Диета с низким содержанием гистамина может привести к снижению уровня гистамина в плазме и ослаблению симптомов у пациентов с хронической крапивницей. С другой стороны, ненужные диетические ограничения могут отрицательно сказаться на состоянии питания и качестве жизни пациентов.

3. Метотрексат — является препаратом с неопределенной эффективностью для лечения хронической крапивницы, учитывая ограниченность исследований, касающихся его эффективности и переносимости у детей.

4. Микофенолата мофетил — используется при аутоиммунном варианте крапивницы off-label.

5. Добавки витамина D — могут быть полезны пациентам с дефицитом витамина D.

6. Симптоматическое лечение зуда гидроксизин. Атаракс — таблетки 25 мг для лечения зуда. Детям в возрасте от 12 месяцев до 6 лет препарат назначают в суточной дозе 1–2,5 мг/кг массы тела в несколько приемов; детям в возрасте старше 6 лет — в дозе 1–2 мг/кг/сут в несколько приемов.

Терапевтические методы, которые не были включены в алгоритм поэтапного лечения, но были перечислены в качестве альтернативных методов лечения, могут быть полезны в каждом конкретном случае и включают прием ранитидина, доксепина (трициклический антидепрессант с мощным антигистаминным действием). Но у всех этих препаратов имеет место дефицит доказательной базы. На сегодняшний день практически нет клинических исследований по применению в детской популяции таких ЛП для лечения хронической крапивницы, как метотрексат, дапсон, ритуксимаб, псевдоаллергенная диета, плазмаферез, транексамовая кислота, варфарин, микофенолата мофетил, гепарин, колхицин, анти-ФНО- $\alpha$ , такролимус.

В настоящее время тестируются новые биологические препараты для лечения рефрактерной хронической крапивницы, в том числе высокоаффинные моноклональные антитела против IgE (лигелизумаб), моноклональные антитела против ИЛ-4 и ИЛ-13 (дупилумаб), моноклональное антитело к  $\alpha$ -рецептору ИЛ-5 (бенрализумаб).

В период ремиссии при аллергической крапивнице / АО в сочетании с другими проявлениями атопии проводят специфическую иммунотерапию. Если аллерген не обнаружен, применяют неспецифическую иммунотерапию гистаглобулином, гистамином, алергоглобулином. Эффективны курсы внутримонодермальной аутоэритроцитотерапии.

## **ПРОФИЛАКТИКА, МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Основные профилактические мероприятия направлены:

– на организацию питания пациента с соблюдением диеты в соответствии с возрастом и принципами здорового питания, при наличии медицинских показаний — дополнительная элиминация определенных пищевых продуктов;

– сохранение длительной ремиссии и предупреждение обострений, чему способствуют устранение или ограничение воздействия физических или иных триггеров крапивницы (холод, тепло, физическая нагрузка, НПВП и т. п.);

– ведение здорового образа жизни;

– контроль активности заболевания с помощью анкет (UAS7), проведение базисной терапии.

Всем пациентам с хронической крапивницей рекомендуется проводить обучение в аллергошколе с целью повышения их информированности о причинах, симптомах, методах обследования, лечения и контроля хронической крапивницы.

Медицинское наблюдение за пациентами с хронической крапивницей и/или АО осуществляет врач-педиатр (врач общей практики) 1 раз в год.

Диагностические исследования по месту жительства (месту пребывания) пациента включают:

– общий анализ крови — 1 раз в год;

– общий анализ мочи — 1 раз в год;

– анализ кала на яйца гельминтов, цисты простейших — 1 раз в год.

Медицинское наблюдение за пациентами с хронической крапивницей прекращается при отсутствии обострений крапивницы/АО без использования ЛП в течение 3 лет.

Пациентам, находящимся на иммуносупрессивной терапии, показан регулярный контроль за клинико-лабораторными показателями, инструментальные и другие диагностические исследования по месту жительства (месту проживания) пациента: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин (общий, прямой, непрямой), щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин, холестерин, общий белок), контроль артериального давления 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев, затем 1 раз в месяц.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial* // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77, № 3. – P. 734–766.
2. *Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis* / J. Fricke, G. Ávila, T. Keller [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 423–432.
3. *Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria* / E. Netchiporouk, D. Sasseville, L. Moreau [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2017. – Vol. 153, № 12. – P. 1236–1242.
4. *Urticaria and bacterial infections* / P. L. Minciullo, A. Cascio, G. Barberi, S. Gangemi // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2014. – № 35. – P. 295.
5. *The etiology of different forms of urticaria in childhood* / C. Sackesen, B. E. Sekerel, F. Orhan [et al.] // *Pediatric Dermatology*. – 2004. – Vol. 21. – P. 102.
6. *The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge* / J. C. Caubet, L. Kaiser, B. Lemaître [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – № 127. – P. 218.
7. *Association of acute urticaria with Mycoplasma pneumoniae infection in hospitalized children* / C. C. Wu, H. C. Kuo, H. R. Yu [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2009. – № 103. – P. 134.
8. *Cribier, B. Urticaria and hepatitis* / B. Cribier // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2006. – № 30. – P. 25.
9. *Chronic urticaria revealing an HIV infection* / D. Friedman, C. Picard-Dahan, M. Grossin [et al.] // *European Journal of Dermatology*. – 1995. – № 5. – P. 40.
10. *Panda, M. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Children* / M. Panda, A. Agarwal, T. Hassanandani // *Indian Pediatrics*. – 2022. – № 59. – P. 393.
11. *Polly, S. Common skin signs of COVID-19 in adults: An update* / S. Polly, A. P. Fernandez // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2022. – № 89. – P. 161.
12. *Tan, S. W. Cutaneous reactions to COVID-19 vaccines: A review* / S.W. Tan, Y. C. Tam, S. M. Pang // *JAAD International*. – 2022. – № 7. – P. 178.
13. *Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria* / C. Di Campli, A. Gasbarrini, E. Nucera [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1998. – № 43. – P. 1226.
14. *Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria* / M. D. Del Pozo, M. Audicana, J. M. Diez [et al.] // *Allergy*. – 1997. – № 52. – P. 576.
15. *Новиков, Д. К. Клиническая иммунология и аллергология : учеб.* / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Минск : Выш. шк., 2019. – 495 с.
16. *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study* / R. Confino-Cohen, G. Chodick, V. Shalev [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – № 129. – P. 1307.
17. *Оказание экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста : клинический протокол ; утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17 авг. 2023 г. № 118* // Национальный правовой Интернет-портал

Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340389p> (дата обращения: 25.09.2024).

18. *Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria* / K. Kulthanan, P. Tuchinda, L. Chularojanamontri [et al.] // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2016. – Vol. 34. – P. 190.

19. *Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с крапивницей и ангионевротическим отеком»* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25 апр. 2025 г. № 38. // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – 2025. – № 11. – 3/43504.

20. *Antihistamines: ABC for the pediatricians* / G. F. Parisi, A. Licari, M. Papale [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2020. – № 31. – P. 34–36.

21. *Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper* / M. K. Church, M. Maurer, F. E. Simons [et al.] // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, № 4. – P. 459–466.

22. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)* / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz [et al.] // *Allergy*. – 2008. – № 63. – P. 8–160.

23. *The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria* / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – P. 1393.

24. *The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU* / M. Maurer, M. Abuzakouk, F. Bérard [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72. – P. 2005.

25. *Крапивница у детей : клинические рекомендации* / Союз педиатров России. – 2023. – 53 с. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/> (дата обращения: 17.09.2024).

26. *Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis* / S. Guillén-Aguinaga, I. Jáuregui Pesa, E. Aguinaga-Ontoso [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 175. – P. 1153.

27. *Management of chronic spontaneous urticaria in routine clinical practice following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines* / I. Marín-Cabañas, L. Berbegal de Gracia, F. de León-Marrero [et al.] // *Actas Dermo-sifiliográficas*. – 2017. – Vol. 108. – P. 346.

28. *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria* / M. Staevska, T. A. Popov, T. Kralimarkova [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 125. – P. 676.

29. *Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria*. Clin Transl / M. T. van den Elzen, H. van Os-Medendorp, I. van den Brink [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 7, № 4. – DOI:10.1186/s13601-017-0141-3.

30. *Chronic urticaria in children can be controlled effectively with up dosing second-generation antihistamines* / S. Gabrielli, M. Le, E. Netchiporouk [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 82, № 6. – P. 1535–1537.

31. *Efficacy and tolerability of the up dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticarial* / L. Sarti, S. Barni, M. Giovannini [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2021. – Vol. 32, № 1. – P. 153–160.

32. *How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life* / J. J. Grob, P. Auquier, I. Dreyfus, J. P. Ortonne // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 605.
33. *Neverman, L. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine* / L. Neverman, M. Weinberger // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. – 2014. – Vol. 2. – P. 434.
34. *Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticarial* / M. Metz, T. Ohanian, M. K. Church, M. Maurer // *JAMA Dermatology*. – 2014. – Vol. 150. – P. 288.
35. *Метод аутосеротерапии аллергических заболеваний у детей : инструкция по применению ; утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18 сент. 2011 г., регистрационный № 009-0311* / В. Н. Новикова, Н. Д. Титова, Г. А. Хулуп, А. И. Голубева ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск : [б. и.], 2014. – 5 с.
36. *Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction* / L. Kring Tannert, P. Stahl Skov, L. Bjerremann Jensen [et al.] // *Dermatology*. – 2012. – Vol. 224 (2). – P. 101–105.
37. *Immunological effects and potential mechanisms of action of autologous serum therapy in chronic spontaneous urticarial* / L. Yu, T. Buttgereit, P. Stahl Skov [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. 1747–1754.
38. *Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: a systematic review* / H. Cornillier, B. Giraudeau, M. Samimi [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2019. – Vol. 99, № 2. – P. 127–132.
39. *Treatment of chronic spontaneous urticaria with benralizumab: Report of primary endpoint per-protocol analysis and exploratory endpoints* / J. A. Bernstein, U. Singh, M. B. Rao [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – P. 1277.
40. *Ligelizumab for chronic spontaneous urticarial* / M. Maurer, A. M. Giménez-Arnau, G. Sussman [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – P. 1321.
41. *Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний : инструкция по применению* / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, О. В. Смирнова [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск : [б. и.], 2014. – 7 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Определение .....	3
Классификация .....	5
Этиология и патогенез .....	6
Клиника.....	10
Диагностика .....	12
Индукцируемые крапивницы.....	14
Ангиоотеки .....	16
Дифференциальная диагностика крапивницы и ангиотека.....	18
Показания к госпитализации .....	21
Общие подходы к лечению .....	21
Неотложная помощь при крапивнице и ангиотеке .....	26
Лечение хронической спонтанной крапивницы.....	27
Лечение рефрактерных форм крапивницы.....	31
Лечение индуцированных форм крапивницы .....	34
Профилактика, медицинское наблюдение.....	36
Список использованной литературы.....	38

Учебное издание

**Титова Надежда Дмитриевна**

# **КРАПИВНИЦА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. В. Микульчик  
Редактор Н. В. Оношко  
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 23.10.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,21. Тираж 35 экз. Заказ 740.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.