

Крапивница у детей: патогенетические механизмы и возможности современной терапии

А. В. Кудрявцева, К. А. Нескородова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре собраны последние данные литературы по крапивнице — одному из наиболее частых заболеваний кожи у детей, сопровождающемуся появлением волдырей. Известно, что в основе патогенеза болезни, вне зависимости от причины, провоцирующей обострение, лежит гистаминолиберация. Именно этим объясняется единый для всех вариантов крапивницы принцип терапии — назначение в первой линии неседативных антигистаминных препаратов. Классифицируя крапивницу в зависимости от продолжительности течения (до 6 нед. и более) на острую и хроническую, при острой форме заболевания эксперты не рекомендуют врачам проводить какие-либо специальные диагностические мероприятия, уделяя при этом максимально пристальное внимание назначению эффективного лечения. В обзоре описываются причины обострения заболевания, патогенез крапивницы и клиника. Уделено внимание различным вариантам ведения больных крапивницей, опубликованным в последних рекомендациях экспертов в Европе, Америке и России.

Ключевые слова: **крапивница, дети, антигистаминные препараты, омализумаб, циклоспорин А.**

Контактная информация: kudassia@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 73—82.

Urticaria in children: pathogenetic mechanisms and the possibilities of modern therapy

A. V. Kudryavceva, K. A. Neskorodova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russia

The review collected the latest literature data on urticaria - one of the most frequent skin diseases in children, accompanied by the appearance of blisters. It is notorious that histamine-liberation lies in the basis of the disease pathogenesis, regardless of the cause provoking an exacerbation. Precisely this explains the unified principle of therapy for all variants of urticaria - the administration of non-sedating antihistamines in the first line. Urticaria is classified for acute and chronic based on the duration of the course (up to 6 weeks or more). Experts do not recommend that physicians carry out any special diagnostic measures in the acute form of the disease, paying the utmost attention to the administration of effective treatment. The review describes the causes of disease exacerbation, the pathogenesis and the clinic of urticaria. Attention is paid to various options for managing patients with urticaria, published in the latest expert recommendations in Europe, America and Russia.

Key words: **urticaria, children, antihistamines, omalizumab, cyclosporine A.**

Corresponding author: kudassia@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 73—82.

■ Крапивница — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза данного заболевания, разработаны классификация, новые подходы к терапии и профилактике рецидивов. Однако многое до сих пор остается невыясненным. Чаще всего дети переносят в своей жизни только один эпизод крапивницы, достаточно редко симптомы заболевания сохраняются у ребенка больше 1,5 мес. Настоящий обзор описывает опубликованные недавно рекомендации по диагностике и лечению крапивницы.

Крапивница — группа заболеваний, сопровождающихся появлением на коже волдырей и/или ангиоотеков [1, 2]. Около 15—25% населения переносит в жизни хотя бы один эпизод крапивницы [3]. У детей крапивница встречается реже (3,4% — в Великобритании, 4,4% — в Германии, 5,4% — в Дании), еще менее вероятна ее персистенция (0,1—0,3%) [4]. Этиологический фактор при хроническом течении заболевания удается выявить, по разным данным, в 21—55% случаев [5]. Длительность хронической крапивницы обычно не превышает 5—10 лет. Не являясь опасной, крапивница тем не менее существенно снижает качество жизни пациентов [6].

Согласно международным рекомендациям крапивницу следует разделять на острую, продолжительностью до 6 нед., и хроническую, если симптомы заболевания сохраняются больше 6 нед. (таблица). В зависимости от воздействия триггерного фактора — на спонтанную и индуцированную физическими стимулами. Другие виды крапивницы включают акагагенную, контактную, холинергическую (при повышении температуры тела) и крапивницу, связанную с физической нагрузкой [2, 7, 8].

Таким образом, крапивница представляет собой целую группу заболеваний, объединенных сходной клинической симптоматикой, но имеющих разную этиологию и свои особенности патогенеза. В основе острой крапивницы наиболее часто лежит реакция гиперчувствительности 1-го типа. При этом активация Th2-лимфоцитов у предрасположенных лиц сопровождается избыточным синтезом интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13. Интерлейкины стимулируют гиперпродукцию В-лимфоцитами специфических IgE, фиксирующихся на рецепторах тучных клеток. Взаимодействие специфических IgE с аллергеном приводит к активации рецепторов и дегрануляции тучных клеток [1, 9].

В патогенезе хронической крапивницы участие IgE-зависимых механизмов маловероятно. Наиболее привлекательной гипотезой, объясняющей неадекватную активацию и дегрануляцию тучных клеток при хроническом течении заболевания, является аутореактивность. При этом образуются стимулирующие аутоантитела к α -субъединице рецептора IgE (Fc ϵ RI α) или, реже, анти-IgE антитела. [10] Цитокино-

вый профиль при хронической крапивнице характеризуется повышением уровня ИЛ-4, ИЛ-5 и интерферона гамма (ИФН- γ), что предполагает смешанный Th1/Th2 ответ, однако точные механизмы, стимулирующие, поддерживающие и контролирующие формирование аутоантител, неизвестны [3].

Независимо от причин, приведших к активации тучной клетки, в дальнейшем развиваются схожие процессы: фосфорилирование тирозина в β - и γ -цепях Fc ϵ RI с образованием фермента тирозинкиназы (ITAM). Последняя активирует внутриклеточные механизмы, приводящие к высвобождению гранул с предсуществующими медиаторами (гистамин, гепарин, триптаза и фактор некроза опухоли альфа — ФНО- α) и активации синтеза новых провоспалительных цитокинов/хемокинов и эйкозаноидов [11]. Гистамин обуславливает развитие немедленной фазы воспаления, индуцирует высвобождение нервными окончаниями нейропептидов (субстанция P, эндорфины, энкефалины). Кроме того, тучные клетки способны секретировать вазоактивные молекулы (ФНО- α , ИЛ-6, фактор, активирующий тромбоциты, сосудистый эндотелиальный фактор роста) без дегрануляции. Выделение вазоактивных молекул усугубляет течение крапивницы, обуславливая рефрактерность некоторых пациентов к антигистаминным препаратам и эффект от использования иммуносупрессантов [12]. Во время приступов отмечается активация системы свертывания крови. Образующийся тромбин усиливает проницаемость эндотелия сосудов, повышает высвобождение провоспалительных медиаторов тучными клетками и образование С5а компонента комплемента. С5а (анафилотоксин) участвует в активации тучных клеток, является хемоаттрактантом для нейтрофилов и эозинофилов [13—15].

Немедленная фаза воспаления прогрессирует в более сложный процесс взаимодействия цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, регулирующих реакцию сосудов и специфическую кинетику клеток. Вновь приходящие клетки выделяют провоспалительные медиаторы, усиливая и пролонгируя ответ. В интактных с виду участках кожи также определяются повышенная экспрессия хемокинов и молекул адгезии, более высокое содержание Т-лимфоцитов. То есть даже в визуально интактных участках кожи сохраняется минимальное воспаление, снижающее порог чувствительности тучных клеток к воздействию триггерных факторов [3]. За ограничение высвобождения медиаторов тучными клетками отвечают сигнальные регуляторные белки (SIRP), дефосфорилирующие тирозинкиназу ITAM. Дефект их работы также оказывает влияние на течение хронической крапивницы [16].

Гистологически изменения при крапивнице характеризуются отеком дермы, расширением капилляров, периваскулярной некротизирующей инфильтрацией, преимущественно CD4+ лимфоцитами, а также

Таблица Рекомендованное диагностическое обследование при различных вариантах крапивницы

Тип	Подтип	Пояснение/триггер	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Спонтанная	Острая спонтанная	Длительность менее 6 недель	Не показано	Не показано
	Хроническая спонтанная	Длительность более 6 недель	Клинический анализ крови, СРБ	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i>), паразитарной инвазии, атопии, наличия функциональных аутоантител, патологии щитовидной железы. Кожные тесты, включая физические пробы; диета с исключением псевдоаллергенов на 3 недели и триптаза; тест с аутологичной сывороткой; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; C3/C4 компоненты комплемента; белковые фракции
Физическая	Холодовая контактная	Холодные предметы, ветер, жидкость	Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности (кубик льда, холод, холодный ветер)	Клинический анализ крови и СОЭ/СРБ, криоглобулины; исключение других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная от давления	Локальное давление (тяжести, тесная одежда и т. п.), возникает через 3—12 ч	Тест с давлением 0,2—1,5 кг/см ² на 10 и 20 мин	Нет
	Тепловая контактная	Локальное воздействие тепла	Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности (теплая вода)	Нет
	Солнечная контактная	УФ и/или видимый свет	УФ и видимый свет разной длины волны	Исключить другие фотодерматозы
	Дермографическая крапивница	Механическое штриховое раздражение	Вызвать дермографизм	Клинический анализ крови, СОЭ/СРБ
	Вибрационная крапивница/ангиоотек	Вибрация		Нет
Особый тип	Аквагенная крапивница	Вода	Приложить ткань, смоченную водой температуры тела на 20 мин	Нет
	Холинергическая крапивница	Повышение температуры тела	Провокация физической нагрузкой и горячей ванной	Нет
	Контактная крапивница	Воздействие на кожу уртикарогенными веществами	При-/патч-тесты	Нет
	Анафилаксия/ крапивница, вызываемая физической нагрузкой	Физическая нагрузка	В зависимости от анамнеза физическая нагрузка с или без пищи, но не после горячей ванны	Нет

моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами и базофилами. Через час с момента появления волдыря в инфильтрате начинают преобладать нейтрофилы. Количество тучных клеток остается прежним и не отличается от количества тучных клеток в неизмененных участках кожи или у здоровых людей [3, 17].

Клинически волдырь представляет собой плотный возвышающийся участок кожи со светлым центром, окруженным рефлекторной эритемой. Высыпания могут быть различного размера, иметь круглую или неправильную форму, сливаться, сопровождаются зудом и жжением. Характерно внезапное появление и быстрое (в течение 1—24 ч) бесследное исчезновение элементов. Ангиоотек характеризуется поражением более глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки, сопровождается чаще болезненными ощущениями, чем зудом. Нередко вовлекаются слизистые оболочки. Ангиоотек разрешается медленнее, исчезая в течение 24—72 ч. Изолированное появление волдырей отмечается в 78,4% случаев, ангиоотеков — в 6,65% случаев, появление одновременно обоих симптомов в 15% случаев [8].

Гиперчувствительность к продуктам питания, яду насекомых, использование лекарственных препаратов, а также инфекционные заболевания являются основными причинами острой спонтанной крапивницы. Развитие хронической спонтанной крапивницы связывают с персистенцией вирусных и бактериальных инфекций, паразитарными инвазиями, употреблением пищевых продуктов, добавок, лекарственных средств, но приблизительно в 40% случаев хроническая спонтанная крапивница является аутоиммунным процессом.

В 2013 г. Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов (EAACI) опубликовала критерии диагностики аутоиммунной крапивницы: а) положительные биологические тесты *in vitro*, демонстрирующие функциональную активность аутоантител (тест высвобождения гистамина базофилами или определение на поверхности базофилов маркеров активации CD63 и CD203c методом проточной цитометрии); б) положительный тест с аутоиммунной сывороткой; в) выявление аутоантител к FcεRIα. В повседневной практике возможно лишь проведение теста с аутологичной сывороткой. Чувствительность и специфичность теста составляют 70 и 80% соответственно [8]. Положительный результат теста с аутологичной сывороткой отмечается с одинаковой частотой (40—45%) в детской и взрослой популяциях. Однако в отличие от взрослых, у которых наличие аутоантител ассоциировано с более длительным течением, худшим прогнозом и необходимостью более интенсивной терапии, выявление аутоантител у детей не влияет на прогноз заболевания [4, 18].

У пациентов с хронической крапивницей параллельно может выявляться аутоаллергия. Так, у 4,3% детей и у 27% взрослых со спонтанной хронической

крапивницей (в общей популяции 3—4%) обнаруживаются антитиреоидные антитела [9, 19]. Интересна взаимосвязь хронической крапивницы с целиакией. При сравнении 79 детей, страдающих крапивницей, и детей контрольной группы обнаружено, что в группе детей с крапивницей значительно чаще, чем в контрольной, встречается целиакия (в 5 и 0,67% случаев соответственно). Соблюдение в течение 2 нед. безглютеновой диеты приводило у таких больных к ремиссии крапивницы [20, 21].

Большинство родителей убеждены, что причиной крапивницы у ребенка является пищевая аллергия. По данным ряда исследований, частота пищевой аллергии, подтвержденной данными анамнеза, обнаружением в крови IgE-специфических антител и провокационными пробами, колеблется от 8 до 10% [22]. Безусловно, употребление многих продуктов питания, включая яйца, молоко, сою, арахис, пшеницу, морепродукты, орехи, у сенсibilизированных лиц может приводить к острым эпизодам крапивницы. Отмечено, в частности, возникновение ремиссии заболевания после прекращения использования в питании морепродуктов. Для хронической крапивницы связь с приемом пищи менее однозначна. Причиной рецидивирующей крапивницы могут быть высокая чувствительность к гистамину, вызванная избыточным присутствием гистамина в продуктах питания и/или нарушение его метаболизма (дефицит диаминоксидазы). Диаминоксидаза является основным ферментом, ответственным за деградацию гистамина. Фермент вырабатывается энтероцитами слизистой оболочки кишечника. Некоторые лекарственные препараты могут подавлять активность диаминоксидазы, снижая порог чувствительности к продуктам, богатым гистамином, или стимулировать его выработку [23]. К таким продуктам относят некоторые сорта рыбы (тунец, сардины, анчоусы), сыра («Эмменталь», «Гауда»), салями, сосиски, фрукты и овощи, в особенности томаты, вино и пиво. Среди лекарственных средств, ингибирующих диаминоксидазу, рассматривают имипинем, добутамин, панкурониум, пентамидин, верапамил, изониазид, клавулановую кислоту, дигидролазин, хлорохин, циклосерин, ацетилцистеин, метоклопрамид, цефуроксим [24].

Пищевые добавки (консерванты, красители: натрия бензоат (E211), натрия метабисульфит, натрия глутамат (E620), нитрат натрия, тартразин (E102), эритрозин (E127), сорбиновая кислота, бутилированный гидроксанизол) и природные салицилаты (малина, черная смородина, вишня, абрикосы, сливы, апельсины, томаты и др.) могут спровоцировать обострение или усилить проявления хронической крапивницы, однако очень редко они являются единственной причиной заболевания. В 2005 г. Di Lorenzo и соавт. провели обследование 838 пациентов с хронической крапивницей. Повышенная чувствительность к пищевым добавкам была выявлена только у 1—3% [25].

Для исключения гиперчувствительности к пищевым добавкам возможно назначение пациентам элиминационной диеты в течение 2 нед. с последующей провокацией. Однако делать это рекомендуется только в случаях крапивницы/ангиоотека, рефрактерных к антигистаминным препаратам (АГП).

Среди лекарственных препаратов, способных провоцировать обострение крапивницы, рассматривают в первую очередь антибактериальные препараты, чаще из пенициллиновой группы и цефалоспорины, а также нестероидные противовоспалительные средства.

В этиологии хронической крапивницы обсуждается роль *H. pylori*, одонтогенных инфекций. Подтверждена взаимосвязь гепатита В с острой и хронической крапивницей [26], а в отношении гепатита С продолжаются дискуссии. В течение многих десятилетий утверждается взаимосвязь крапивницы с паразитарными инвазиями (*Giardia lamblia*, *Fasciola hepatica*, *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, *Strongyloides stercoralis*, *Hymenolepis nana*, *Blstocystis hominis*, *Ascaris lumbricoides*, *Anisaxis simplex*, *Cimexlectularis*, *Argas reflexus*). В последнее время наибольшее внимание уделяется нематоду *Anisaxis simplex*, заражение которой происходит после употребления в пищу сырых морепродуктов.

Около 50% популяции имеют серологические признаки прошедшей или настоящей *H. pylori*-инфекции, по крайней мере 30% взрослых пациентов с хронической крапивницей инфицированы. Частота инфицирования детей ниже и составляет, по данным разных исследований, от 10 до 18% [27]. Считается, что *H. pylori* оказывает косвенное влияние на течение хронической крапивницы, снижая иммунологическую толерантность и стимулируя продукцию аутоантител, включая образование аутоантител к анти-FcεR1α [28]. Разрешение симптомов крапивницы более вероятно после успешного лечения *H. pylori*-инфекции, однако не гарантирует излечение. В связи с этим нет необходимости рутинного обследования всех пациентов с хронической крапивницей на наличие *H. pylori*-инфекции [29, 30].

Взаимосвязь крапивницы с инфекциями полости рта остается до конца не выясненной. Имеются наблюдения транзиторной крапивницы с повышением температуры после стоматологических манипуляций, что связывают с бактериемией и/или токсемией, индуцирующими развитие крапивницы по иммунным и неиммунным механизмам. Патогенетическим фактором обострений крапивницы у пациентов с одонтогенными инфекциями может быть высвобождение гистамина тучными клетками в ответ на липополисахариды грамотрицательной флоры ротовой полости (*Veillonella spp.*). Кроме того, анафилотоксины бактерий оказывают прямое сосудорасширяющее действие [31]. В связи с этим рекомендуется проводить оценку состояния ротовой полости у пациентов с хронической крапивницей.

У пациентов с хронической крапивницей чаще, чем в общей популяции, выявляется повышение уровня общего IgE [32]. Однако и в этих случаях крапивница не обязательно является результатом IgE-сенсibilизации. Скорее, она связана с наличием хронических воспалительных заболеваний, к которым склонны эти пациенты, и вызвана одновременно несколькими факторами, среди которых IgE играет неведущую роль. Наличие хронической крапивницы не является показанием к проведению иммунотерапии или десенсibilизации. При отсутствии клинической симптоматики этим пациентам не должны проводиться кожные пробы.

Физическая крапивница является гетерогенной группой заболеваний, при которой волдыри появляются от воздействия физических стимулов — холода, тепла, давления, вибрации, УФ-лучей. Наиболее часто встречается дермографическая крапивница, реже — тепловая (2—7% всех случаев физической крапивницы), затем холодовая (3—5%). Остальные виды физической крапивницы встречаются менее чем в 1% случаев. Потенциально опасной является холодовая крапивница. На момент постановки диагноза половина пациентов переносит тяжелые анафилактические реакции. Триггерными факторами могут быть холодные предметы, воздух, жидкости. Холодовую крапивницу принято разделять на первичную (неизвестной этиологии) и вторичную, ассоциированную с вирусной, паразитарной или бактериальной инфекцией, криоглобулинемией и аутоиммунными заболеваниями. В детской популяции преобладают вторичные формы холодовой крапивницы на фоне инфекционных заболеваний, часто Эпштейна — Барр вирусной инфекции [33]. Диагноз физической крапивницы должен подтверждаться специальными пробами (см. таблицу). При установленном диагнозе необходимо избегать контакта с провоцирующими факторами, например, не носить тугую одежду при дермографической крапивнице, не пить холодные напитки, не есть мороженое, не нырять и не купаться в холодной воде при холодовой крапивнице [34, 35].

Другие типы крапивницы включают холинергическую, аквагенную, контактную и крапивницу, связанную с физической нагрузкой. Холинергическая крапивница характеризуется появлением небольших волдырей (диаметром менее 5 мм), возникающих через несколько минут после повышения температуры тела, независимо пассивного (горячая ванна или душ) или активного (физическая нагрузка) [4, 27]. При крапивнице, связанной с физической нагрузкой, волдыри обычно крупнее, чаще развиваются анафилактические реакции. Более подвержены анафилаксии подростки и молодые люди. Реакция развивается в течение первых 30 мин от начала физических упражнений. Типично появление кожных симптомов, быстро прогрессирующих в системные реакции. В некоторых случаях анафилаксия разви-

ваются только при употреблении перед физической нагрузкой определенных пищевых продуктов. Наиболее часто виновником является пшеница, реже — другие злаки, морепродукты, рыба, орехи, овощи, свежие фрукты, в частности персики, молоко и яйца. В основе анафилаксии лежит IgE-зависимая гиперчувствительность к продуктам питания, однако изолированное употребление продукта без физической нагрузки не сопровождается аллергическими реакциями. Диагностический алгоритм включает проведение провокационных проб по отдельности с пищевым продуктом, с физической нагрузкой и совместно — с употреблением продукта перед началом физических упражнений. Чувствительность теста всего 70%, а риск развития нежелательных эффектов высокий. Определение специфических IgE к омега-5-глиадину позволяет избежать провокационных проб, если триггером является пшеница [36]. Пациентам не рекомендуется употреблять причинно-значимые продукты за 4—6 ч до физической нагрузки [37].

Аквагенная крапивница, при которой появление волдырей не зависит от температуры воды, у детей практически не встречается. Контактная крапивница — проявление реакции немедленного типа на белки и химические агенты, часто на латекс. Возникновение волдырей в периоральной области является нередким проявлением пищевой аллергии и перекрестной реактивности (синдром пыльца—фрукты). Контактная крапивница может приводить к системным, угрожающим жизни реакциям [38].

Лечение крапивницы, с одной стороны, не очень сложное, так как сводится к назначению при любом варианте течения заболевания неседативных H₁-антигистаминных препаратов (НАГП). В то же время в некоторых случаях прогрессирующего течения заболевания, когда использование стандартных доз АГП не позволяет контролировать течение болезни, специалисты ищут другие, более эффективные варианты лечения крапивницы.

В настоящее время врачи в своей практике используют пересмотренные в 2013 г. Европейские рекомендации по лечению крапивницы [7, 39] и отечественные Федеральные клинические рекомендации 2015 и 2016 г. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России [2, 40].

В первую очередь обращают внимание на элиминацию выявленных при обследовании триггерных факторов, приводящих к обострению заболевания. Используют индивидуальные элиминационные диеты, которые отменяют через месяц в случае их неэффективности, при необходимости прекращают прием лекарственных средств, ограничивают ношение теплой тесной одежды. Применение наружных противовоспалительных средств при крапивнице считают нецелесообразным. Вместо этого в ряде случаев рекомендуют наружно использовать гели, вызывающие

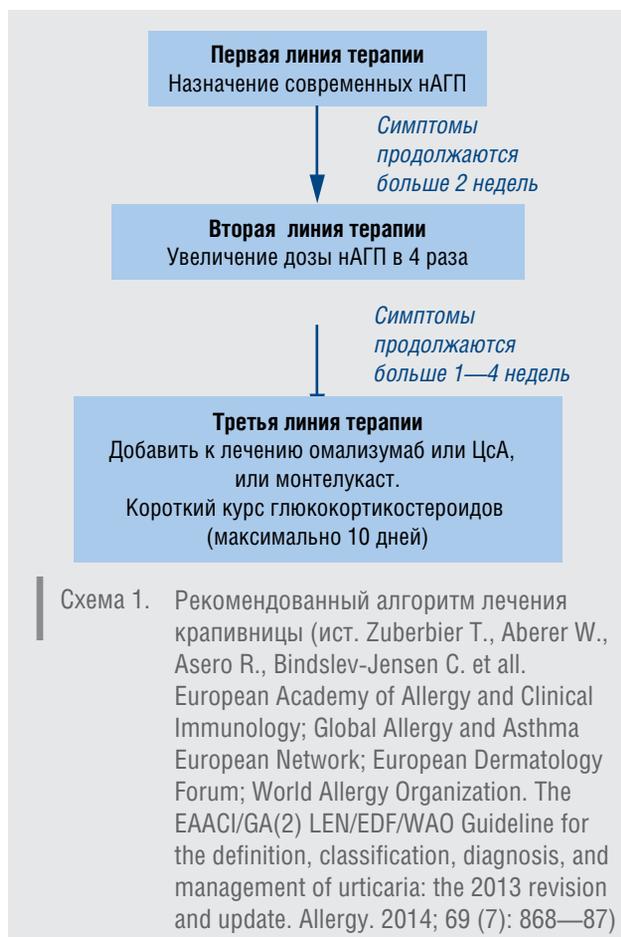
ощущение охлаждения кожи, что снижает ощущение зуда и жжения, характерные для этого заболевания.

Лечение детей с крапивницей во многих странах проводится по клиническим рекомендациям, принятым у взрослых. В последних Европейских рекомендациях обращено внимание на то, что ответственность за назначение высоких доз НАГП у детей в случаях недостаточной эффективности лечения крапивницы лежит на локальных экспертных советах [7]. В отличие от взрослой практики, где седативные H₁-антигистаминные средства уже не используют, у детей в ряде случаев эти препараты еще иногда продолжают назначать. В первую очередь детям первых 6 мес. жизни, а также в острых ситуациях при сочетании крапивницы с отеком Квинке, используя инъекционные формы препаратов [40].

В последних документах по лечению крапивницы эксперты рекомендуют трехступенчатую терапию. На первой линии используют стандартные дозы НАГП, в случае неэффективности которых в течение 2 нед. переходят на вторую линию, увеличивая дозу АГП в 2—4 раза по сравнению с терапевтической. Недостаточный контроль за течением заболевания в течение 1—4 нед. требует пересмотра тактики ведения больного — использование терапевтических мероприятий третьей линии — назначение анти-IgE-терапии или антагонистов лейкотриеновых рецепторов, или циклоспорина А (схема 1). В тяжелых случаях детям рекомендовано использовать глюкокортикостероиды коротким курсом, от 3 до 10 дней, в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, но не более 40 мг в сутки [5, 9].

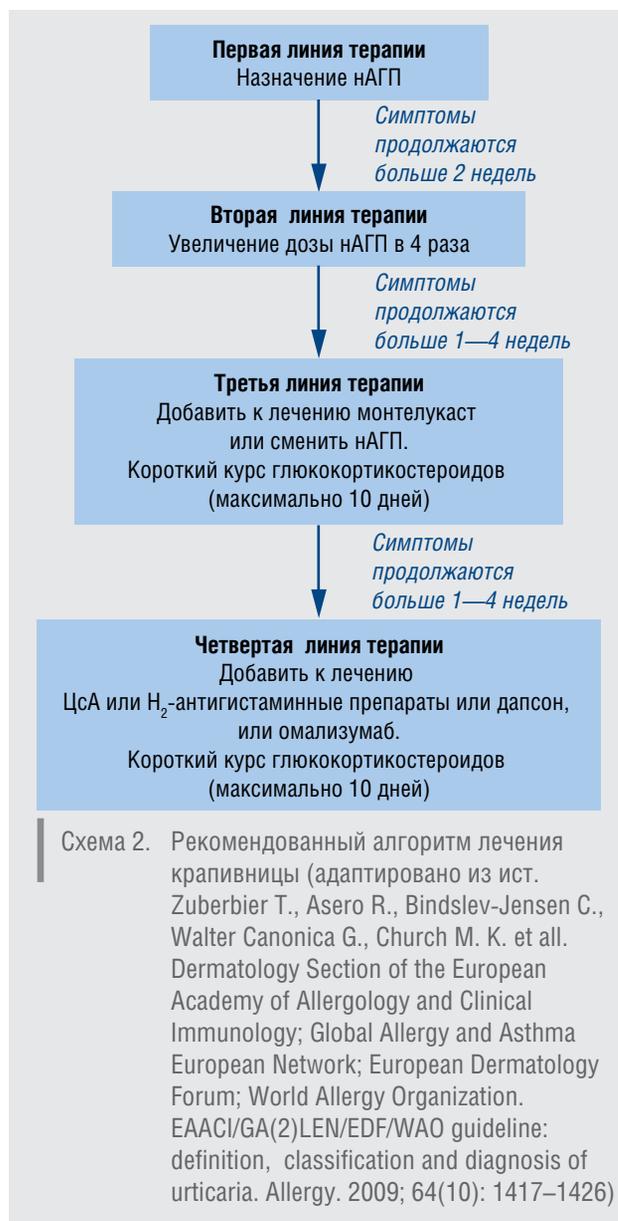
Увеличение дозы НАГП, назначение циклоспорина А в России предполагают информированное согласие пациента и согласование с администрацией лечебного учреждения (главными врачами и заведующими педиатрическими отделениями). Связано это с тем, что, хотя во многих работах показана эффективность перечисленных препаратов при лечении крапивницы, этих данных недостаточно для включения вышеописанных лекарственных средств в рекомендации экспертов. Исходя из этого терапия данными препаратами остается до настоящего времени не зарегистрированной (off label). Важно отметить, что циклоспорин детям при хронической крапивнице рекомендуют назначать на срок не более 3 мес., отмечая ранний эффект уже на первой неделе терапии, в отличие от тактики ведения больных с атопическим дерматитом, когда минимальный курс должен продолжаться не менее 6 нед., а максимальный — сохраняться до одного года [41, 42]. Курс лечения до одного года, рекомендованный в последнем согласительном документе для детей, в других источниках не поддерживается [40].

Лечение омализумабом начинают в третьей линии терапии. В настоящее время имеются многочисленные доказательства эффективности и безопасности использования этого варианта лечения при хронической крапивнице. В России анти-IgE-терапия



при крапивнице разрешена детям с возраста 12 лет по рекомендациям, принятым у взрослых [7]. В последнее время появились работы, демонстрирующие положительные результаты назначения омализумаба в более раннем детском возрасте [9].

Следует отметить, что в предыдущих согласительных документах РААКИ 2013 г. и Европейских рекомендациях 2009 г. омализумаб или циклоспорин А предлагали использовать в дополнение к НАГП только на четвертой линии терапии, в случаях недостаточной эффективности предыдущих трех, при которых после увеличения дозы АГП рекомендовали вначале заменить НАГП или подключить к терапии антагонист лейкотриеновых рецепторов (схема 2) [43, 44]. В ряде стран врачи продолжают использовать, как и раньше, четырехступенчатую терапию крапивницы [45], рекомендуя врачам в некоторых случаях применять анксиолитики и антидепрессанты (схема 3), как это делают в США, указывая на то, что в развитии крапивницы могут принимать участие факторы, связанные с формированием хронического стресса. Купирование стресса с помощью лекарственной терапии, как известно, может вести к улучшению состояния больного наряду с обращением пациентов за помощью к психологам [46].



Учитывая все сложности, возникающие при лечении крапивницы у детей, переход в случае недостаточной эффективности терапии на вторую и третью линии с применением биологических и иммуносупрессивных препаратов, специалистам необходимо серьезно относиться к выбору НАГП, так как именно их продуманное использование позволяет в дальнейшем контролировать течение заболевания. В России практика увеличения дозы НАГП для лечения детей не распространена [2]. В вышедшем в 2016 г. руководстве по лечению детей с крапивницей рекомендовано только двукратное увеличение дозы НАГП [40]. Однако, как было сказано выше, даже двукратное увеличение дозы требует получения информированного согласия родителей ребенка и согласования с администрацией лечебного учреждения.

Выявление триггеров	Обнаружение и элиминация триггерных факторов	Четвертая линия терапии Использовать альтернативное лечение: <ul style="list-style-type: none"> ◆ омализумаб или ЦсА; ◆ другие противовоспалительные препараты, препараты с иммуносупрессивным эффектом
		Третья линия терапии Добавить препарат с антигистаминным эффектом (доксепин, гидроксизин)
		Вторая линия терапии Добавить один или несколько шагов: <ul style="list-style-type: none"> ◆ увеличение дозы НАГП из первой линии терапии; ◆ заменить на другой препарат из группы НАГП; ◆ добавить H₂-антигистаминные препараты; ◆ добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ◆ перед сном добавить седативные АГП
		Первая линия терапии Монотерапия современными НАГП

Схема 3. Тактика ведения больных с крапивницей (адаптировано из ист. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., Craig T. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133 (5): 1270—1277)

В настоящее время на рынке представлено достаточное число НАГП. Выбирая лекарственное средство, врач в первую очередь обращает внимание на ограничения, связанные с возрастом пациента; наличие удобной лекарственной формы, значимых лекарственных взаимодействий, влияние на всасывание препарата. В педиатрической практике используются дезлоратадин, по последним рекомендациям разрешенный для лечения детей с 6-месячного возраста (сироп), цетиризин с первого полугодия жизни (капли), лоратадин, левоцетиризин (капли) с 2 лет и фексофенадин с 6 лет. Рупатадина фумарат и эбастин разрешены только детям с 12-летнего возраста. Отмеченный у цетиризина и его левого изомера левоцетиризина седативный эффект в ряде случаев у детей дошкольного возраста позволяет снизить частоту невротических реакций и улучшить сон, однако неприемлем для детей старшего возраста, когда снижение дневной активности и нарушение когнитивной функции не позволяют им качественно учиться.

У фексофенадина и цетиризина отмечены клинически значимые лекарственные взаимодействия, что в ряде случаев может вести к повышению или, наоборот, к снижению концентрации препарата в крови, что, например, для цетиризина может являться причиной усиления седации. При назначении эбастина ограничивают применение кетоконазола и эритромицина из-за возможного развития кардиотоксического эффекта.

В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показан сопоставимый эффект, направленный на уменьшение симптомов крапивницы, для цетиризина и дезлоратолина, на 35% на второй неделе терапии и на 45% уже на первой

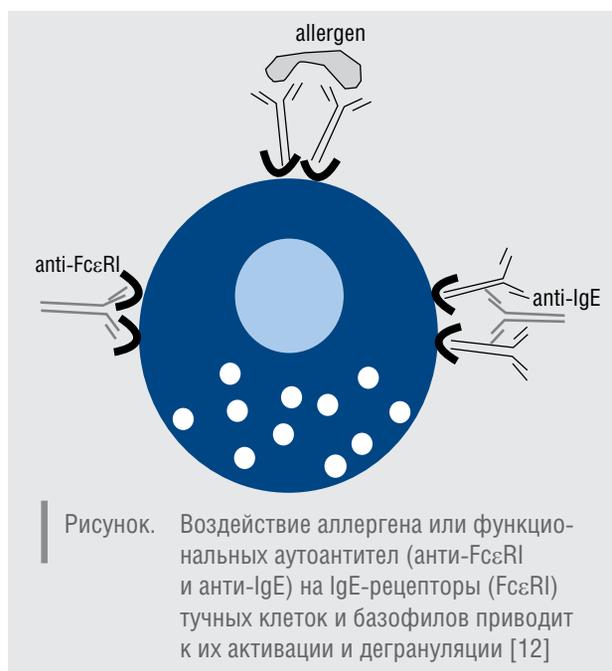


Рисунок. Воздействие аллергена или функциональных аутоантител (анти-FcεRI и анти-IgE) на IgE-рецепторы (FcεRI) тучных клеток и базофилов приводит к их активации и дегрануляции [12]

соответственно [47, 48]. Отсутствие у дезлоратолина влияния на когнитивные функции, значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами, кардиотоксичности позволяет использовать его для длительной терапии детям с хронической крапивницей [49—51]. Известно, что дезлоратадин способен ингибировать каскад реакций аллергического воспаления через блокаду высвобождения провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, высвобождения провоспалительных

тельных хемокинов (RANTES) и продукцию супероксидных анионов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, выделение молекул адгезии, таких как Р-селектин, IgE-опосредованное высвобождение гистамина, простагландина D2 и лейкотриена C4. Предупреждая развитие и облегчая течение аллергических реакций, он показывает свое противоэдематозное и противоэкссудативное действие, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей [52].

Прогноз в отношении крапивницы хороший. Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента. У 50% больных с хронической крапивницей наступает спонтанная ремиссия. Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

Таким образом, решение вопроса об эффективной дозе НАГП при лечении крапивницы у детей и подростков, определение места иммуносупрессивной и биологической терапии, а именно: стоит ли увеличивать дозы АГП в 2—4 раза или сразу усиливать их эффект другими вариантами лечения, будет способствовать более быстрому достижению ремиссии заболевания. Разработанные специалистами варианты лечения крапивницы уже позволяют врачам в повседневной практике применять эффективные методы терапии, повышая качество жизни детей, страдающих крапивницей. Полученные знания о механизмах патогенеза, причинах возникновения рецидивов и прогнозе заболевания помогут докторам успокоить родителей и детей, что дополнительно усилит положительный эффект принимаемых мер и исключит влияние хронического стресса на прогрессирование болезни. ■

Литература

- Balabolkin I. I. Krapivnica i angionevroticheskie oteki u detej. *Pediatriya. Zhurnal im. Speranskogo*. 2009; 87 (2): 110—115. [Балаболкин И. И. Крапивница и ангионевротические отеки у детей. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*. 2009; 87 (2): 110—115.]
- Danilycheva I. V., Il'ina N. I., Luss L. V., Fedenko E. S., SHul'zhenko A. E. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu krapivnicy*. M: RAAKI, 2015. *Ros allergol zhurn* 2016; 1: 38—46. [Данилычева И. В., Ильина Н. И., Лусс Л. В., Феденко Е. С., Шульженко А. Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. M: РААКИ, 2015. *Рос аллергол журн* 2016; 1: 38—46.]
- Caproni M., Giomi B., Volpi W. et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005; 114 (3): 284—292.
- Church M. K., Weller R., Stock P., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1—8.
- Choi S. H., Baek H. S. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2015; 58 (5): 159—164.
- Revyakina V. A. Krapivnica v praktike pediatri. *Lechashchij vrach* 2007; 04: 16—19. [Ревякина В. А. Крапивница в практике педиатра. *Лечащий врач* 2007; 04: 16—19.]
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G. W. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868—887.
- Criado P. R., Maruta C. W., Criado R. F. J., Silva dos Reis V. M. Chronic urticarial in adults: state-of-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1): 74—89.
- Maurer M., Church M. K., Gonçalo M., Sussman G., Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticarial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (3): 16—32.
- Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 674—709.
- Grattan C. E. H. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24 (2): 163—181.
- Frossi B., Gri G., Tripodo C., Pucillo C. Exploring a regulatory role for mast cells: MCregs? *Trends in Immunol*. 2010; 31 (3): 97—102.
- Karaulov A. V., YUckovskij A. D., Gracheva T. S. Hronicheskaya krapivnica: ot ponimaniya mekhanizmov vozniknoveniya k novomu konsensusu lecheniya. *Allergol i immunol* 2013; 14 (3): 169—173. [Капулов А. В., Юцковский А. Д., Грачева Т. С. Хроническая крапивница: от понимания механизмов возникновения к новому консенсусу лечения. *Аллергол и иммунол* 2013; 14 (3): 169—173.]
- Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Griffini S., Bonanni E., Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*. 2008; 63: 176—180.
- Takahagi S., Mihara S., Iwamoto K., Morioka S., Okabe T., Kameyoshi Y. et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65: 649—656.
- Sheburkin A. A. Zud: differencial'naya diagnostika i terapiya. *Ter arhiv* 2014; 86 (4): 85—90. [Чебуркин А. А. Зуд: дифференциальная диагностика и терапия. *Тер архив* 2014; 86 (4): 85—90.]
- Maurer M., Teoharides T., Granstein R. D., Bischoff S. C. et al. What is the physiological function of mast cells?. *Exp Dermatol* 2003; 12(6): 886—910. [Чебуркин А. А. Зуд: дифференциальная диагностика и терапия. *Тер архив* 2014; 86 (4): 85—90.]
- Golubchikova R. N., Danilycheva I. V. Hronicheskaya idiopaticeskaya krapivnica. *Diagnosticheskaya problema. Ros allergol zhurn* 2012; 3: 3—6. [Голубчикова Р. Н., Данилычева И. В. Хроническая идиопатическая крапивница. *Диагностическая проблема. Рос аллергол журн* 2012; 3: 3—6.]
- Zauli D., Grassi A., Ballardini G., Contestabile S., Zucchini S., Bianchi F. B. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 525—528.
- Pampura A. N., Solovej T. N., Savchenko N. K. *Spektr hronicheskikh krapivnic u detej. V knige: Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii. VI Rossijskij kongress. M. 2007: 43—44.* [Пампура А. Н., Соловей Т. Н., Савченко Н. К. Спектр хронических крапивниц у детей. В книге: *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. VI Российский конгресс. M. 2007: 43—44.*]
- Caminiti L., Passalacqua G., Magazu G. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428—432.
- Jirapongsananuruk O., Pongpreuksa S., Sangcharoenkit P., Visitsunthorn N., Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 508—514.
- Lessof M. H., Gant V., Hinuma K., Murphy G. M., Dowling R. H. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 373—376.

24. [Лусс Л. В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи. *Аллергология* 2000; 3: 29—33.]
25. Di Lorenzo G., Pacor M. L., Mansueto P., Martinelli N., Esposito-Pellitteri M., Lo Bianco C. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 235—242.
26. Vaida G. A., Goldman M. A., Bloch K. J. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 193—198.
27. Pite H., Wedi B., Borrego L. M., Kapp A., Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 500—508.
28. Greaves M. W. Chronic idiopathic urticaria and *H pylori*: not directly causative but could there be a link? *ACI Int* 2001; 13: 23—26.
29. Obratzcov A. S. Osobennosti techeniya hronicheskoy idiopaticheskoj krapivnicy u detej v sochetanii s zabolevanijami organov pishchevaritel'nogo trakta. *Ros allergol zhurn* 2007; 6: 22—26. [Образцов А. С. Особенности течения хронической идиопатической крапивницы у детей в сочетании с заболеваниями органов пищеварительного тракта. *Рос аллергол журн* 2007; 6: 22—26.]
30. Goryachkina L. A., Borzova E. YU. Rol' helikobakternoj infekcii v patogeneze hronicheskoy krapivnicy. *Allergologiya*. 2004; 1: 31—39. [Горячкина Л. А., Борзова Е. Ю. Роль хеликобактерной инфекции в патогенезе хронической крапивницы. *Аллергология*. 2004; 1: 31—39.]
31. Goga D., Vaillant L., Pandraud L., Mateu J., Ballon G., Beutter P. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1988; 89: 273—275.
32. Augey F., Gunera-Saad N., Bensaid B., Nosbaum A., Berard F., Nicolas J. F. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 349—353.
33. Morais-Almeida M., Marinho S., Gaspar A., Arêde C., Loureiro V., Rosado-Pinto J. Cold urticaria and infectious mononucleosis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004 Nov—Dec; 32 (6): 368—371.
34. Macharadze D. SH. Holodovaya krapivnica: osobennosti diagnostiki i lecheniya. *Lechashchij vrach* 2010; 10: 10—15. [Мачарадзе Д. Ш. Холодовая крапивница: особенности диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2010; 10: 10—15.]
35. Luss L. V. Osobennosti proyavlenij allergii v zimnij period. *Ros allergol zhurn* 2010; 5: 91—99. [Лусс Л. В. Особенности проявлений аллергии в зимний период. *Рос аллергол журн* 2010; 5: 91—99.]
36. Matsuo H., Dahlstrom J., Tanaka A., Kohno K., Takahashi H., Furumura M. et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63: 233—236.
37. SHartanova N. V., Elisyutina O. G., Fedenko E. S., Il'ina N. I. Allergodermatozy i sport. *Ros allergol zhurn* 2012; 5: S. 17—25. [Шартанова Н. В., Елисютина О. Г., Феденко Е. С., Ильина Н. И. Аллергодерматозы и спорт. *Рос аллергол журн* 2012; 5: С. 17—25.]
38. Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis — "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol* 2010; 20 (5): 552—562.
39. Maurer M., Magerl M., Metz M., Zuberbier T. Revisions of the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticarial. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (10): 971—977.
40. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей, ПРАКИ, Союз Педиатров России, 2016. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_krap.pdf
41. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409—413.
42. Neverman L., Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (4): 434—8.
43. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K. et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, и др. Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64 (10): 1417—1426.
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Москва, ПРАКИ, 2013. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:_WtigZU77boJ:ncii.ru/docs/allerg_klinrek.pdf+&cd=13&hl=ru&ct=clnk&gl=ru
45. Ferrante G., Scavone V., Muscia M. C., Adrignola E., Corsello G., Passalacqua G., La Grutta S. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *World Allergy Organ J* 2015; 8 (1): 2—5.
46. Bernstein J. A., Lang D. M., Khan D. A., Craig T., Dreyfus D et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1270—1277.
47. La Rosa et al. Double blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994; 73: 117—122.
48. Ring J. et al. Clinical efficacy of desloratadine in chronic urticaria. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (2): 33—41.
49. Afrime M., Gupta S., Banfield C. et al. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (1): 13—9.
50. Agrawal D. K. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1342—1348.
51. Danilycheva I. V. Mesto dezloratadina v lechenii hronicheskoy krapivnicy. *Ros allergol zhurn* 2005; 2: 70—75. [Данилычева И. В. Место дезлоратадина в лечении хронической крапивницы. *Рос аллергол журн* 2005; 2: 70—75.]
52. Canonica G. W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J* 2011 Feb; 4 (2): 47—53.

об авторах:

А. В. Кудрявцева — д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

К. А. Нескородова — ординатр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье