



Библиотека
врача-специалиста

Педиатрия
Аллергология

Г.А. Самсыгина

Аллергические болезни у детей



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| Список сокращений и условных обозначений | 4 |
| Глава 1. Общие сведения об аллергии | 5 |
| Глава 2. Крапивница у детей | 13 |
| Глава 3. Отек Квинке у детей | 34 |
| Глава 4. Пищевая аллергия. | 45 |
| Глава 5. Аллергия к белкам коровьего молока. | 87 |
| Глава 6. Атопический дерматит у детей. | 119 |
| Глава 7. Аллергический ринит. | 161 |
| Глава 8. Бронхиальная астма | 195 |
| Глава 9. Анафилаксия | 247 |
| Список литературы | 267 |

Глава 1

Общие сведения об аллергии

Аллергия — это иммунопатологический процесс, вызванный гиперчувствительностью иммунной системы, когда в организме человека вырабатываются антитела, относящиеся в основном к классу иммуноглобулинов E (IgE) [1, 2, 3]. Вещества, к которым вырабатываются эти антитела, называются аллергенами. При первом контакте с аллергеном происходит как бы знакомство иммунной системы человека с аллергеном и вырабатываются иммуноглобулины (антитела) и сенсibilизированные лимфоциты. Иммуноглобулины чаще оседают на мембране тучных клеток, облепляя ее со всех сторон, — происходит сенсibilизация организма. При повторном контакте с аллергеном происходит аллергическая реакция.

Выделяют реакции немедленного типа, которые развиваются в течение от нескольких минут (иногда секунд) до 6 ч после контакта с аллергеном. Затем — отсроченные аллергические реакции, которые развиваются через 6–8 ч после воздействия аллергена. И реакции замедленного типа, которые развиваются после контакта с аллергеном через 48–72 ч, иногда позже.

Итак, при повторном контакте с аллергеном развивается немедленная, отсроченная или реакция замедленного типа. Она проявляется в том, что аллерген соединяется с антителами или с сенсibilизированными лимфоцитами, в результате чего выделяются биологически активные вещества — медиаторы аллергии. Медиаторы аллергии делятся на две большие группы. Первую составляют вещества, которые присутствуют в клетке до ее активации и находятся в гранулах клетки

в связанном состоянии. При активации клетки происходит высвобождение этих веществ во внеклеточную среду (дегрануляция). Вторую группу медиаторов составляют вещества, которые образуются в ходе активации клетки. Эти вещества образуются в течение 10–45 мин. К этим медиаторам относятся гистамин, простагландины, эозинофильные хемотоксические факторы, протеазы, гепарин и другие вещества.

Наиболее важную роль в развитии аллергических реакций играет гистамин. Повышение гистамина в плазме крови и тканевой жидкости возможно не только при его высвобождении из тучных клеток и базофилов при немедленной аллергической реакции, но и при воздействии различных неиммунных стимулов, также приводящих к активации клеток и его высвобождению. Кроме того, повышение уровня гистамина может быть связано с нарушением его инактивации.

Повышение уровня гистамина и других медиаторов аллергической реакции представляет собой первую, патохимическую, стадию аллергической реакции организма. За ней следует вторая, патофизиологическая стадия, обуславливающая всю клиническую картину реакции гиперчувствительности иммунной системы человека. Надо сказать, что клиническая картина гиперчувствительности реализуется под действием многих медиаторов, таких как лейкотриены, тромбоксан A_2 , фактор некроза опухоли α (TNF- α), аденозин, кинины, интерлейкины (IL) и т.д. Но основным из них является, как мы уже отмечали, гистамин.

Действие гистамина опосредовано через ряд рецепторов (H_1 , H_2 , H_3 , H_4), которые отличаются по конформации (приспособлению) и тканевой локализации. В аллергических реакциях участвуют в основном H_1 гистаминовые рецепторы, активация которых приводит к повышению секреции слизи слизистыми клетками, сокращению гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышению проницаемости сосудов, раздражению нервных окончаний. Особенности клинической картины гиперчувствительности иммунной системы человека зависят от вида медиаторов и шокового органа, в котором развивается процесс.

Как мы уже говорили, патофизиологическая стадия характеризуется развитием клинических симптомов аллергической реакции. Под действием этих медиаторов происходит:

- повышение проницаемости сосудистой стенки, из-за чего возникают отек, сыпь и зуд;
- расширяются сосуды, провоцируя местное (а иногда и общее) повышение температуры и/или покраснение кожи, высыпания и зуд;

- сокращаются гладкие мышцы, из-за чего развивается бронхоспазм, коликообразные боли в животе;
- начинается активная воспалительная реакция, которая может перейти в хроническую и, например, сформировать клинику бронхиальной астмы (БА).

Долгое время считалось, что гиперчувствительность иммунной системы человека развивается в связи с повышением в организме уровня IgE выше нормальных величин, однако впоследствии стало ясно, что существуют многочисленные механизмы с участием клеточного иммунитета, которые вызывают появление симптомов аллергического характера. В настоящее время наибольшее распространение получила так называемая классификация Gell и Coombs (английские ученые), предложенная ими в 1975 г. Согласно этой классификации выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности иммунной системы. А на сегодняшний день стало известно и о пятом типе реакции гиперчувствительности иммунной системы человека.

Итак, гиперчувствительность иммунной системы человека — это повышенная чувствительность человеческого организма к какому-либо веществу. Гиперчувствительность проявляется излишней и, как правило, бурной реакцией иммунной системы, приводящей к дискомфорту в организме, развитию заболеваний и даже (правда, в редких случаях) к смерти [1, 2, 3].

Выделяют пять основных типов гиперчувствительности иммунной системы [1, 2]:

- **Тип гиперчувствительности иммунной системы**, или реакиновый, анафилактический, атопический, реакция немедленного типа, когда при первичном контакте с антигеном образуются IgE, или реагины. Реагины фиксируются на имеющих очень высокое сродство с ними специализированных рецепторах (Fc-фрагментах) к базофилам и тучным клеткам слизистых оболочек и соединительной ткани. Fc-рецепторы связывают IgE и используют его как ко-рецепторный фактор специфического взаимодействия с эпитопом аллергена. Повторное введение антигена вызывает его связывание с антителами и вызывает дегрануляцию базофилов и тучных клеток. В результате выброс биологически активных соединений (гистамина, гепарина и др.) вызывает ряд патофизиологических реакций, связанных с сокращением гладкой мускулатуры и активацией секреторных, эндотелиальных и других клеток. В результате развиваются бронхоспазм, отек и прочие симптомы, характерные для аллергических реакций. Вырабатываемые при

этом цитокины стимулируют клеточное звено иммунитета: образование Т-хелперов (Th) и эозинофилогенез.

Клинические проявления I типа гиперчувствительности иммунной системы (истинной аллергической реакции) обычно возникают через 10–20 мин после контакта сенсibilизированного организма со специфическим аллергеном, но могут возникнуть и через секунды. По этому типу протекают такие заболевания, как атопическая БА, аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит, аллергическая крапивница, анафилаксия (АФ) и другие заболевания.

- **II тип гиперчувствительности иммунной системы**, или цитотоксический, развивается тогда, когда расположенный на мембранах клеток антиген распознается антителами — иммуноглобулинами G (IgG), главным образом подклассами G1 и G3, и иммуноглобулинами M (IgM). Комплекс антиген — антитело активирует как эффекторные клетки (макрофаги, нейтрофилы, киллерные клетки, эозинофилы), так и систему комплемента. В результате активации эффекторных клеток происходит фагоцитоз, выброс кислородных радикалов и цитокинов. Из активированных компонентов системы комплемента происходит сборка лизирующего мембрану комплекса, после чего происходит разрушение клетки путем иммуноопосредованного фагоцитоза, комплементзависимого цитолиза или антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Аллергические реакции этого типа опасны потому, что индуцированные антитела направлены не только против аллергена, но также и против антигенной поверхностной структуры клеток. В результате этого возможно развитие аутоиммунной ситуации. С реакцией гиперчувствительности II типа связаны гемотранфузионные осложнения при переливании несовместимой крови, нефротоксический нефрит, лекарственная тромбопеническая пурпура, аллергические реакции на укусы насекомых и др.

- **III тип гиперчувствительности иммунной системы**, или иммунокомплексный тип, развивается тогда, когда антитела классов IgG, IgM, реже иммуноглобулина A (IgA) образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, способные откладываться при недостатке лизирующего их комплемента на стенке сосудов, базальных мембранах. В результате запускается каскад реакций, приводящий, с одной стороны, к разрушению сосуда и тем самым к выходу иммунных комплексов в кровоток. С другой стороны, продукты расщепления комплемента привлекают фагоцитирующие клетки (нейтрофильные гранулоциты и мононукле-

арные фагоциты), которые выделяют ряд медиаторов воспаления. К медиаторам воспаления относятся прежде всего простагландины, лейкотриены, энзимы и факторы роста ИЛ-1. В результате развития воспалительной реакции меняется проницаемость сосудов, выходит жидкость в межклеточное пространство. Ткани разрушаются, и начинается пролиферация соединительной ткани, которая замещает хорошо функционирующую ткань. В связи с кумулятивным эффектом клиническая симптоматика аллергической реакции III типа имеет отсроченную манифестацию. По иммунокомплексной реакции гиперчувствительности протекает, например, сывороточная болезнь. Она также наблюдается при ряде аутоиммунных заболеваний (ревматоидном артрите и др.).

- ***IV тип гиперчувствительности иммунной системы***, или клеточно-опосредованный, гиперчувствительность замедленного типа, развивается тогда, когда при взаимодействии антигена с макрофагами и Th 1-го типа происходит стимуляция клеточного иммунитета, то есть при реакции IV типа не происходит синтеза специфических антител. Иммунный ответ осуществляется с помощью образования иммунореактивных (сенситивизированных) лимфоцитов. Т-лимфоциты, специфически сенситивизированные антигеном при предыдущем контакте, выделяют информационные молекулы (лимфокины), которые «призывают» другие гомологические вещества, вызывая активацию их функций. Важнейшей эффекторной клеткой при этом является мононуклеарный фагоцит, который после стимуляции лимфокинами выделяет те же самые медиаторы воспаления, что и при III типе реакции. В результате изменяется кровоснабжение ткани, происходит ее разрушение и пролиферация хорошо функционирующей соединительной ткани. Считается, что данный тип реакций играет важную роль в случаях, когда пищевая аллергия (ПА) является причиной хронических состояний. По такому типу протекает реакция гиперчувствительности при туберкулезе.
- ***V тип гиперчувствительности иммунной системы***, или аутосенситивизирующий, обусловлен антителами к антигенам клеточной поверхности.

В зависимости от типа развития иммунопатологической реакции наблюдаются различия во времени появления, а также в характере клинических симптомов. При аллергической реакции I типа ведущими клиническими нозологиями являются: крапивница, отек Квинке, АФ, БА. При аллергической реакции II типа — некоторые аутоиммунные

(аутоаллергические) заболевания; при реакциях III типа — системные заболевания с поражением суставов, экзогенно-аллергические альвеолиты, геморрагическая пурпура Шенлейн—Геноха; при реакциях IV типа — контактный дерматит, целиакия, герпетиформный дерматит Дюринга, при реакции V типа — некоторые аутоиммунные заболевания. Надо сказать, что, несмотря на множество окружающих нас аллергенов, аллергией страдает лишь относительно небольшая часть людей. Это обусловлено, с одной стороны, степенью аллергенного воздействия на организм человека, а с другой — измененной реактивностью организма, обусловленной наследственностью, — генетической предрасположенностью к аллергии и степенью этой аллергии.

В 1923 г. в клиническую практику был введен термин «атопия» (греч. *atoros* — необычный) для выделения лиц, имеющих повышенную чувствительность, гиперчувствительность, обусловленную наследственным предрасположением к развитию аллергических заболеваний. Так, при наличии аллергических заболеваний у обоих родителей вероятность появления аллергии у ребенка равна 75%, при наличии атопии у одного из родителей вероятность развития атопического (аллергического) заболевания у ребенка составляет 50%.

Термин «атопия» относится к I типу реакции гиперчувствительности иммунной системы. Атопия — это генетическая предрасположенность к повышенной выработке IgE в ответ на поступление в организм аллергенов.

Таким образом, аллергия (атопия) характеризуется чрезмерной секрецией IgE плазмочитами вместо IgG и IgM при первичном контакте с антигеном или IgG при повторном контакте с антигеном. IgE связываются с Fc-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, участвующих в развитии острого аллергического ответа. При этом наблюдается активная выработка гистамина, что приводит к стимуляции гистаминовых рецепторов. Последующий контакт с тем же специфическим аллергеном и приводит к реактивации IgE, что служит сигналом к дегрануляции тучных клеток и базофилов, моноцитов и эозинофилов. Гранулы этих клеток выделяют гистамин и другие медиаторы воспаления (цитокины, IL, лейкотриены и простагландины) в окружающие ткани, вызывая вазодилатацию, секрецию слизи, раздражение нервных окончаний, сокращение гладких мышц в стенках сосудов и внутренних органах. Это проявляется в виде насморка, зуда, одышки, АФ, а также формирования очага воспаления в зоне проникновения аллергена.

В аллергической реакции гиперчувствительности важную роль также играют Т- и В-лимфоциты. Th, как известно, делятся на два вида: Th1 и Th2. Th1 выделяют интерферон- γ , IL-2, TNF и отвечают за Т-клеточный иммунный ответ, то есть за реакции гиперчувствительности замедленного типа. Th2- лимфоциты продуцируют IL-4 и IL-13, которые, действуя на В-лимфоциты, и приводят к выработке антигенспецифических IgE. Поэтому пациенты, страдающие аллергией, имеют значительно большее соотношение Th2/Th1, чем это отмечается в норме.

После прекращения действия медиаторов воспаления часто развивается фаза позднего иммунного ответа. Она обусловлена миграцией в очаг воспаления различных типов лейкоцитов: нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов, которые постепенно замещают поврежденные ткани соединительной тканью. Обычно фаза позднего иммунного ответа развивается спустя 4–6 ч после первичной аллергической реакции и может продлиться 1–2 дня.

Анафилаксия (АФ) (греч. *ana* — против и *phylaxia* — защита) — это повышенная аллергическая реакция немедленного типа на введение аллергена парентеральным путем. Термин «анафилаксия» ввел в медицину в 1902 г. французский физиолог Ш. Рише. АФ может быть вызвана любым аллергеном. Чаще всего таковыми являются яды насекомых, сыворотки, лекарства. Симптомы АФ могут проявиться сразу или через несколько часов после аллергического контакта.

Наиболее часто распространенными симптомами АФ являются отеки, сильная боль, спазм мышц, покраснения, кожная сыпь, зуд, тошнота, рвота, отек органов дыхательной системы. Если больному не оказать помощь, то АФ приводит к резкому падению артериального давления (АД), потере сознания и летальному исходу.

Псевдоаллергическая реакция, или ложная аллергия, клинически очень похожа на истинную аллергию, но отличается от нее механизмом развития: а именно отсутствует иммунная стадия развития аллергической реакции, то есть в формировании псевдоаллергической реакции не принимают участие антитела (ни IgE, ни IgA, ни IgG, ни IgM).

При псевдоаллергической реакции выделяют только две стадии развития — патохимическую и патофизиологическую. На патохимической стадии псевдоаллергии те же медиаторы воспаления высвобождаются из клеток, что и при истинной аллергической реакции, но для нее характерно неспецифическое высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, которое происходит за счет активации клеток независимо от присутствия IgE или Ig других классов.

Неспецифическое повышение уровня гистамина и других факторов сопровождается повышением их в крови и нарушением их инактивации.

Неспецифическое, неиммуообусловленное, высвобождение гистамина и других факторов способны вызвать бактерии, ряд лекарственных веществ (морфий, маннитол и др.), тепловое и холодное воздействие, воздействие солнечных лучей и многое другое.

Таким образом, истинная аллергия или атопия может проявляться в виде немедленной реакции. Немедленные реакции происходят в течение нескольких секунд или минут. Но она может проявляться и отсроченно. Отсроченные реакции возникают спустя несколько часов или при разрешении немедленной реакции. В ней задействованы эозинофилы, моноциты, Т-лимфоциты и другие клетки. Возможно и хроническое аллергическое воспаление, которое возникает при постоянном или повторяющемся контакте с аллергеном.

Процесс формирования аллергической реактивности коррелирует с содержанием в сыворотке крови ребенка IgE, участвующего в аллергических реакциях. Известно, что у новорожденных и детей первого года жизни IgE в норме практически не обнаруживается или обнаруживается в очень малых количествах. В возрасте от 1 до 2 мес содержание IgE в крови детей составляет от 0 до 2 кЕ/л; в возрасте от 3 до 6 мес — от 3 до 10 кЕ/л; в 1 год жизни содержание IgE составляет 8–20 кЕ/л.

А с увеличением возраста концентрация IgE нарастает: в 2–5 лет его содержание повышается от 10 до 50 кЕ/л; от 5 до 15 лет содержание IgE достигает 15–60 кЕ/л; в 15–18 лет — 20–100 кЕ/л.

Основная физиологическая функция IgE — это защита слизистых оболочек организма. Синтез IgE у плода крайне ограничен, но он возрастает у плодов из семей с повышенным риском развития аллергических заболеваний. В этих случаях повышенная концентрация IgE определяется уже в пуповинной крови ребенка. Так, родители, страдающие аллергией, подвержены большому риску иметь ребенка с аллергией, чем здоровые пары. Однако строгого соответствия гиперчувствительности по отношению к определенным аллергенам между родителями и детьми не наблюдается.

Проявления аллергии у детей могут быть различными. Чаще всего встречаются ее кожные проявления [крапивница, отек Квинке, ПА, атопический дерматит (АтД)]. Со стороны верхних дыхательных путей (ДП) немаловажную роль играет АР, круглогодичный (на бытовые аллергены) или сезонный, связанный с цветением растений. Со стороны легких наиболее тяжелая форма аллергии — БА. Кроме того, может отмечаться аллергический конъюнктивит. И самая тяжелая форма аллергии — АФ, общая реакция всего организма на контакт с аллергеном.

Глава 2

Крапивница у детей

Крапивница (от лат. *urtica* — крапива) — это группа заболеваний, основным клиническим симптомом которых служат преходящие зудящие высыпания (чаще бледно-розовые волдыри) размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко отграниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи, сходные по виду с волдырями от ожога крапивой (отсюда и название).

Почти каждый человек хоть раз в жизни переносит крапивницу, при этом крапивница является одной из самых сложных и неоднозначных проблем современной практической медицины. Поэтому этому заболеванию посвящено такое количество работ как в нашей стране, так и за рубежом. Это обусловлено также высокой обращаемостью пациентов с данным заболеванием к специалистам различного профиля: дерматологам, аллергологам, иммунологам, педиатрам, врачам общей практики и др. Кроме того, крапивница негативно влияет на качество жизни пациентов, когда на фоне выраженного кожного зуда, сопровождающего заболевание, у больных отмечается снижение внимания, ухудшается сон и эмоциональное состояние, ограничивается социальная активность, что создает трудности в межличностных отношениях, общении с друзьями, одноклассниками и т.д.

Крапивница у детей может выступать в качестве самостоятельного заболевания. В таких случаях она в основном представляет собой аллергическое заболевание, вызванное гиперпродукцией IgE. В более редких случаях крапивница, как самостоятельное заболевание, вызывается повышенной выработкой гистамина под влиянием других

медиаторов обмена (псевдоаллергия). Кроме того, крапивница может составлять часть клинической картины иных патологических процессов, в основном хронических. В этих случаях крапивница может быть вызвана неаллергическими (II и III типами иммунной гиперчувствительности иммунной системы, гиперчувствительностью IV и даже V типа) или псевдоаллергическими процессами в организме.

2.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность крапивницы среди детского населения составляет 2,1–6,7% [4, 5]. У детей младшего возраста в подавляющем большинстве случаев отмечается острая аллергическая крапивница, обусловленная гиперпродукцией IgE. В возрасте от 2 до 12 лет преобладает также острая форма крапивницы, в том числе и физическая крапивница, хотя уже встречаются и хронические формы крапивницы [6]. В пубертатном периоде жизни среди крапивниц начинают преобладать хронические формы. Хотя надо сказать, что хроническая крапивница (ХК) в среднем у детей и подростков составляет лишь 0,1–3% [5].

Более чем у половины детей с острой формой аллергической крапивницы выявляются и другие аллергические заболевания (АР, БА, АтД, лекарственная аллергия и др.) [5].

2.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основная причина появления у ребенка острой крапивницы — индивидуальная непереносимость того или иного продукта питания — пищевая аллергия (ПА), но в качестве аллергенов также могут выступать укусы насекомых, пыль и пыльца растений и физические факторы, такие как тепло, холод (чаще это псевдоаллергия). Нередки случаи появления симптомов крапивницы на фоне передозировки медикаментов [5, 6].

Стоит отметить, что индивидуальная непереносимость пищевого продукта (ПА) выступает в качестве лидера возникновения симптомов крапивницы у детей в основном в возрасте до 2–3 лет, а чем старше становится ребенок, тем шире список источников, способствующих возникновению болезни [7].

Таким образом, основные причины появления крапивницы следующие (продукты расположены в процессе убывания их активности в вызове крапивницы):

- куриные яйца;
- непастеризованное молоко;
- цитрусовые и томаты;
- орехи и морепродукты;
- клубника и ананасы;
- сыры и мед;
- копчености и желатин;
- специи и пряности;
- консерванты и красители;
- усилители вкуса и ароматизаторы;
- ядовитые вещества, попадающие в организм во время укусов пчел и иных насекомых;
- бытовая пыль, пыльца растений, моющие вещества и другие воздушные аллергены;
- медицинские препараты, например антибактериальные вещества, сульфаниламиды, неспецифические противовоспалительные препараты, противосудорожные средства, а также витамины из группы В;
- раздражение кожного покрова вследствие давления, вибрации;
- влияние внешних факторов, например низких температур, а также сильного ветра или, наоборот, — высоких температур.

Стоит отметить, что в некоторых случаях, особенно при ХК, не удается установить причину происхождения крапивницы у ребенка. В таких случаях крапивница рассматривается как идиопатическая.

I тип иммунной реакции гиперчувствительности, IgE-опосредованный, аллергический тип, который вызывает истинно аллергическую крапивницу, характерен для острой формы крапивницы и встречается у детей чаще всего. Напоминаем, что образование волдырей при аллергической крапивнице патофизиологически обусловлено высвобождением гистамина из тучных клеток под влиянием гиперпродукции IgE. Но высвобождение гистамина под влиянием гиперпродукции IgE — не единственный фактор, ответственный за развитие симптомов крапивницы: тучные клетки и базофилы выделяют гистамин и другие цитокины и под влиянием других веществ. Например, псевдоаллергия наблюдается при употреблении томатов, орехов, морепродуктов, сыров, меда, консервантов, усилителей вкуса, пряностей и др. Также

псевдоаллергия может наблюдаться при укусах насекомых: пчел и т.д. Мы уже говорили, что псевдоаллергия наблюдается при воздействии холода или воды и т.д.

Механизм развития крапивницы при воздействии физических факторов (физическое напряжение, холод, тепло, вода) связан главным образом с изменением состояния нейроиммунной регуляции, повышенной активностью нейропептидов. Кроме того, не надо забывать, что крапивница, зависящая от характера медиаторов (псевдоаллергическая), связана с повышением образования ацетилхолина и/или снижением активности холинэстеразы [4, 6, 7].

Кроме того, причинными факторами появления крапивницы у детей являются и следующие заболевания: патологическое влияние вирусов, таких как возбудители гепатита В или С, цитомегаловируса и вируса простого герпеса; инфекции бактериальной природы, в частности микоплазмоз и иерсиниоз; системная красная волчанка; шистосомоз и трихинеллез; аскаридоз и описторхоз; инфекционный мононуклеоз и краснуха; заболевания органов пищеварительной и эндокринной системы, такие как тиреоидиты; периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 TNF; злокачественные и доброкачественные опухоли различной локализации; грибковые инфекции. В тех случаях, когда крапивница развивается на фоне этих заболеваний, она расценивается не как основное заболевание, а как симптом основного заболевания. Причем в этих случаях имеют место неиммунные формы гиперчувствительности, аутоиммунные и смешанные типы реакции гиперчувствительности [4, 6, 7].

Наконец, не надо забывать, что в конце XX — начале XXI столетия из разряда крапивниц был выделен ряд заболеваний, которые до того рассматривались как варианты обычной крапивницы. В основном это были наследственные заболевания. К ним относятся следующие заболевания: пигментная крапивница — современное название — кожный мастоцитоз; холододовая семейная крапивница — наследственный семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS); крапивница Макла—Уэллса (крапивница—глухота—амилоидоз) — наследственный холодовой аутовоспалительный синдром (MWS); хронический младенческий неврологический кожно-артрикулярный синдром (CINCA); младенческое (неонатальное) мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID); гипокплементарный уртикарный васкулит, связанный с активацией системы комплемента и дегрануляцией тучных клеток из-за действия анафи-

лотоксинов С3а и С5а; наследственный ангионевротический отек, связанный с врожденными дефектами комплемента (первичный иммунодефицит), гипер-IgD-синдром (HIDS) и ассоциированный с фактором некроза опухоли альфа периодический синдром (TRAPS). В настоящее время их необходимо дифференцировать от обычной спонтанной крапивницы в том случае, если последняя длится более 6 нед или развивается в первые 3–6 мес жизни ребенка.

2.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра (МКБ-11, 2018 г.) в «Болезнях кожи» есть раздел «Крапивница, ангиодистрофия (в МКБ-10 и медицинской литературе последних лет — ангионевротический отек. — *Примеч. авт.*) и другие уртикарные расстройства». В нем выделяются:

- **ЕВ00 Спонтанная крапивница¹.**
 - ЕВ00.0 Острая крапивница.
 - ЕВ00.1 Хроническая крапивница.
- **ЕВ01 Индуцируемая крапивница и ангиодистрофия.**
 - ЕВ01.0 Дермографизм.
 - ЕВ01.1 Холодная крапивница.
 - ЕВ01.2 Отсроченная крапивница давления.
 - ЕК00 Аллергическая контактная крапивница.
 - ЕВ05 Крапивница неуказанного типа.
- **ЕВ02 Холинергическая крапивница и связанные с ней состояния.**
 - ЕВ02.0 Холинергическая крапивница.
 - ЕВ02.У Другие условия, опосредуемые холинергической активацией.

Клиническая спонтанная крапивница классифицируется *по продолжительности* на острую и хроническую формы.

Острая крапивница — это когда заболевание длится менее 6 нед, ХК — более 6 нед.

¹ Жирным шрифтом выделены основные подразделения кодирования по МКБ-11.

Острая и ХК классифицируются также по типам и подтипам [8, 9, 10] (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Классификация крапивницы по типам и подтипам

| |
|--|
| <p>Физическая крапивница (по типу воздействия на кожу):</p> <ul style="list-style-type: none"> • симптоматический дермографизм (известная как дермографическая крапивница); • индуцируемая холодом (известная как контактная холодовая крапивница); • крапивница от давления (известная как замедленная крапивница от давления); • индуцируемая теплом (известная как тепловая контактная); • аквагенная крапивница (индуцированная попаданием воды на кожу); • солнечная крапивница; • контактная (возникающая после непосредственного контакта участка кожного покрова с аллергеном) |
| <p>Холинергическая крапивница (по типу медиатора)</p> |
| <p>Адренергическая крапивница (по типу медиатора)</p> |

В настоящее время в существовании солнечной крапивницы эксперты сомневаются, так как в патогенезе так называемой солнечной крапивницы основную роль играет дегрануляция тучных клеток при их контакте со специфическими аутоантителами, вырабатывающимися в ответ на образование в коже фотоаллергенов — неоаллергенов. Таким образом, это повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек к действию ультрафиолетового или видимого излучения под влиянием воздействия некоторых химических веществ, в том числе лекарственных средств (ЛС) (некоторые антибиотики, сульфаниламиды, тетрациклины, фторхинолоны и др.) и/или продуктов их превращения в организме. Накапливаясь в кожных покровах, они являются причиной фотоаллергических, фототоксических и воспалительных процессов на участках кожи, подвергшихся световому облучению. Поэтому так называемая солнечная крапивница в настоящее время в МКБ-11 отнесена в раздел «Фотоаллергический контактный дерматит (E91)», так как в ее патогенезе основную роль играет дегрануляция тучных клеток при их контакте со специфическими аутоантителами, вырабатывающимися в ответ на образование в коже фотоаллергенов. Кроме того, фотосенсибилизация может отмечаться при кожной форме системной красной волчанки, особенно в прелюдии к этому заболеванию, ревматоидном артрите, целиакии и сахарном диабете 1-го типа.

А так называемая адренергическая индуцированная крапивница отнесена к воспалительным дерматозам. Это кожное заболевание об-

условлено выбросом в кровь большого количества адреналина вследствие физического или эмоционального напряжения. В результате появляются покраснения кожи, а жидкость проникает в окружающие ткани из-за повышенной проницаемости капилляров и их расширения, что приводит к отеку, зуд полностью отсутствует.

2.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

2.4.1. Острая крапивница

Острая крапивница — заболевание, которое характеризуется спонтанным появлением волдырных высыпаний, иногда сопровождается ангионевротическим отеком (отеком Квинке) и длится не более 6 нед.

Врачам-педиатрам необходимо уметь отличать острую крапивницу от обострения физической крапивницы у подростков, а также от разных форм ХК и других заболеваний, связанных с образованием волдырей, например пигментной крапивницы и системного мастоцитоза.

Острая крапивница характеризуется рассеянными зудящими волдырными высыпаниями обычно светло-красного или розового цвета и диаметром более 1 см (80% случаев). Она сопровождается отеком Квинке (или, по новой классификации — ангиодистрофией) примерно у 40–60% детей до 3 лет. Высыпания при острой крапивнице обычно держатся в течение нескольких часов, но не более 24 ч.

Примерно у 18% пациентов заболевание протекает легко с поражением менее 10% кожных покровов. У 42% возникает крапивница средней тяжести с поражением 10–50% кожи; у 40% заболевание имеет тяжелое течение с поражением более 50% кожи тела и/или системными симптомами аллергии. Это — затруднение дыхания (7,3%), головокружение (2,7%), головная боль (1,8%), тошнота (1,8%) и диарея (0,9%). Возможно развитие АФ, хотя это бывает очень редко [4].

В клинических рекомендациях Российских аллергологов и клинических иммунологов, посвященных крапивнице, рекомендуется проводить оценку активности крапивницы для использования ее в клинической практике. Для этой цели применяется простая балльная система — UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы.

UAS 7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом или его родителями каждые 24 ч за 7 дней (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Оценка активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней

| Баллы | Волдыри (степень проявлений) | Зуд (степень проявлений) |
|------------------------|---|--|
| Легкая активность | | |
| 1 | <20 волдырей/24 ч | Присутствует, но не причиняет беспокойства |
| Средняя активность | | |
| 2 | 20–50 волдырей/24 ч | Беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон |
| Интенсивная активность | | |
| 3 | >50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри | Тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и сон |

Эта оценка удобна для пациентов и врачей и позволяет объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию.

Необходимо помнить, что к острой крапивнице относится аллергическая крапивница, обусловленная IgE, а также некоторые виды физической крапивницы, например немедленный тип крапивницы от давления (псевдоаллергическая реакция), немедленный тип аквагенной крапивницы, температурная крапивница (также псевдоаллергические реакции).

Более чем в 95% случаев заболевание самопроизвольно разрешается в течение первых 3–4 нед.

2.4.2. Физическая крапивница

Под понятием «физическая крапивница» подразумеваются различные варианты заболевания, при которых действие специфического физического стимула приводит к появлению характерных волдырных и/или эритематозных высыпаний.

Физическая крапивница классифицируется в зависимости от вида внешнего стимула, вызывающего высыпания (см. табл. 2.1). Принято отделять физическую крапивницу от механических факторов (дермографизм, крапивница от давления, вибрационная крапивница), от температурных изменений (тепловая и холодовая крапивница) и от влияния других факторов (аквагенная, холинергическая крапивница).

Дермографическая крапивница (уртикарный дермографизм, симптоматический дермографизм) — это форма физической крапивницы, развивающейся в ответ на механическое воздействие в виде трения. Дермографизм может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто он встречается у молодых людей до 20 лет. Распространенность уртикарного дермографизма может варьировать от 4 до 17% среди всех пациентов, страдающих крапивницей.

Основным звеном патогенеза дермографизма считается образование специфических антител против антигена, выделяющегося в коже при ее механическом трении. При реакции антиген — антитело активируются тучные клетки, происходит их дегрануляция и выделение медиаторов, и в первую очередь гистамина. Дермографизм может возникать изолированно или в комбинации с другой клинической формой крапивницы.

Клинически заболевание проявляется в виде волдырей и зуда. Высыпания появляются в течение нескольких минут после воздействия стимула (трения) и в большинстве случаев исчезают в течение 30–60 мин. Больные часто отмечают усиление зуда в вечерние и ночные часы.

Крапивница от давления — нечасто встречающаяся форма физической крапивницы, при которой высыпания появляются на местах кожного покрова, подвергшихся давлению. Различают два вида крапивницы от давления: немедленная (высыпания появляются через несколько минут после давления и быстро исчезают) и замедленная, отсроченная, при которой высыпания появляются в местах длительного давления на кожные покровы через 6–12 ч после воздействия и сохраняются длительное время (до 48–72 ч).

Немедленная крапивница от давления — крайне редкая форма острой крапивницы, не представляющая особого клинического интереса ввиду незначительности и кратковременности клинических проявлений, а также очень хорошего эффекта от применения антигистаминных средств.

Замедленная (отсроченная) крапивница от давления — более часто встречающаяся разновидность физической крапивницы. Она редко протекает изолированно, чаще сочетается с другими типами ХК. Механизм развития замедленной крапивницы от давления до конца не ясен. Как и при других формах крапивницы, особая роль отводится активизации и дегрануляции тучных клеток и базофилов. Клинически она характеризуется появлением волдырей и эритемы в местах длитель-

ного давления на кожу различных физических объектов и элементов одежды (ремень, бюстгалтер у девочек/девушек, плечевой ремень рюкзака и пр.). Высыпания появляются в среднем через 6–8 ч после длительного давления и могут сохраняться до 72 ч. Причем высыпания при этом локализуются глубже, чем при других видах крапивницы, и проявляются помимо волдырей в виде отечных эритематозных папул и бляшек.

Из общих симптомов при отсроченной крапивнице от давления могут отмечаться гриппоподобные симптомы: повышение температуры тела, озноб, общая слабость, боли в мышцах и суставах. Все это проходит через 3–7 дней.

Холодовая крапивница — одна из разновидностей физической крапивницы, при которой характерные волдырные и эритематозные высыпания появляются в области контакта кожи с холодным объектом либо после пребывания в холодном помещении или на воздухе в холодную погоду.

Холодовая крапивница классифицируется в зависимости от степени тяжести. Наиболее частой формой является локализованная холодовая крапивница в месте контакта кожи с пониженной температурой. Гораздо реже встречаются генерализованная и тяжелая генерализованная формы холодовой крапивницы с гипотензией. В патогенезе холодовой крапивницы, как и при других формах крапивницы, ведущую роль играют тучные клетки и гистамин, однако на ее развитие влияют также и другие медиаторы, в том числе синтезируемые нейтрофилами. Это типичная псевдоаллергическая реакция.

Тепловая крапивница — очень редкая форма физической крапивницы, напоминающая контактную холодовую крапивницу с той лишь разницей, что стимулом для высыпаний служит контакт кожи с объектом температуры выше температуры кожи. Механизм, связанный с чувствительностью тучных клеток к тепловому воздействию, остается неясным. Предполагается, что это тоже псевдоаллергическая реакция.

Симптомы тепловой крапивницы возникают в течение нескольких минут при воздействии провоцирующего фактора. Тяжесть проявлений часто зависит от области контакта, а также разницы между температурой провоцирующего фактора и пороговым уровнем температуры кожи пациента. Как и при других формах крапивницы, основными симптомами являются зудящие волдырные высыпания. Реакция может

быть локализованной или генерализованной. Возможны системные проявления: головная боль, тошнота, головокружение.

Аквагенная крапивница — тоже крайне редкая форма индуцированной крапивницы, при которой контакт с водой любой температуры приводит к появлению на коже пациента высыпаний в виде мелких зудящих волдырей, окруженных эритемой. Патогенез аквагенной крапивницы до конца не ясен, однако предполагается, что вода доставляет эпидермальный антиген к сенсибилизированным тучным клеткам, что приводит к их дегрануляции и выделению гистамина, то есть это тоже псевдоаллергическая реакция кожного покрова человека.

Высыпания возникают в течение нескольких минут после контакта с любой водой или даже физиологическими жидкостями (слезы, пот, слюна и т.п.). Проявления крапивницы могут возникать на любой поверхности кожи, контактирующей с водой, но наиболее часто — на тыльной поверхности кистей, в области лица и зоны декольте.

Аквагенная крапивница может сочетаться с другими формами физической крапивницы (дермографической, холинергической и холодной).

Холинергическая крапивница связана с гиперчувствительностью к повышенному количеству ацетилхолина. Она характеризуется наличием побледнения и вазоконстрикции вокруг высыпаний. Также отличием холинергической крапивницы является отсутствие развития высыпаний в ответ на воздействие тепла или физической нагрузки. Патогенез холинергической крапивницы включает гиперчувствительность к ацетилхолину, иногда недостаточное расщепление ацетилхолина, в результате чего происходит его избыточное накопление в организме.

2.4.3. Хроническая крапивница

ХК характеризуется тем, что в клинической картине присутствуют не только кожные высыпания и зуд, но и различные нарушения общего состояния организма, его функциональных способностей и качества жизни: более низкая физическая активность, физический дискомфорт, нарушения сна, пониженное эмоциональное благополучие, психические и ментальные нарушения, снижение работоспособности, интереса к организации досуга и т.д. ХК может быть постоянной, но может протекать как рецидивирующая крапивница, при которой обострения сменяются благополучными периодами. Появление высыпаний, как

правило, сопровождается мучительным зудом, приводящим к неврологическим расстройствам.

Причина и механизм спонтанной хронической крапивницы в целом неизвестны. Но главное, что эта форма может вовлекать в патологический процесс не только кожу, но и слизистые оболочки внутренних органов.

2.5. ДИАГНОСТИКА КРАПИВНИЦЫ

Характерными симптомами при крапивнице являются эритематозные волдыри (уртикарии) розового или красного цвета, размером от нескольких миллиметров или сантиметров (до 10 см в диаметре — гигантские уртикарии), четко ограниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи, пропадающие при надавливании, часто сопровождающиеся зудом, поэтому диагностика самой крапивницы проста и не требует лабораторного подтверждения.

Но в отличие от диагностики крапивницы как таковой, всегда требуется определение причин, ее вызвавших, в связи с чем расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, показано у пациентов с длительно сохраняющейся или тяжелой, или персистирующей крапивницей. При этом необходимо помнить, что причиной ее могут быть заболевания и состояния, ассоциированные с ХК: это — аутоиммунный тиреодит, вирусные инфекции (гепатит А, В и С), бактериальные инфекции (например, заболевания ЖКТ, вызванные *Helicobacter pylori*), паразитарные инвазии, неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс-эзофагит, холецистит), аутоиммунные заболевания и т.д. В таких случаях диагностический поиск должен быть направлен на установление и выявление основного заболевания.

Итак, диагностика длительно сохраняющихся, персистирующих или тяжелых форм крапивницы начинается со сбора анамнеза. Это описание кожных элементов (вид, размер, локализация, длительность сохранения, наличие зуда и т.д.); выявление начала заболевания, длительности данного эпизода крапивницы, наличия у пациента аллергических заболеваний и/или крапивницы в семейном анамнезе, связи с приемом пищи, ЛС, характера и эффективности предшествующего лечения крапивницы, если таковое проводилось, наличия физических стимулов крапивницы; выявление хронических или острых заболева-

ний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов.

Затем проводится физикальное обследование, и при физической крапивнице или подозрении на нее проводятся провокационные тесты. Как, например, для диагностики уртикарного дермографизма проводятся провокационные тесты — штриховое раздражение кожи в области верхней части спины в виде трех параллельных линий длиной до 10 см. Манипуляция производится специальным прибором — дермографометром, а при его отсутствии — любым гладким тупым предметом (шпателем, колпачком шариковой ручки и т.п.). Надо сказать, что это единственный сертифицированный в нашей стране тест, остальные провокационные тесты, о которых пойдет речь дальше, не сертифицированы и пользоваться ими и делать по ним заключение надо с осторожностью.

При отсроченной крапивнице провокационный тест следующий: аппликации стандартизованного веса на выбранную область тела на определенное время. Менее точный метод — применение 4-килограммового груза, подвешенного на плечо, бедро или предплечье в течение 15 мин, что через несколько часов приводит к болезненному отеку и высыпаниям в местах сдавления кожи [9].

Для подтверждения диагноза холодовой крапивницы обычно проводится простой провокационный тест: кубик льда в пластиковом пакете располагают на коже пациента в области передней поверхности предплечья на 5–20 мин с последующей оценкой появившегося волдыря и эритемы через несколько минут (около 10 мин) после удаления стимула и согревания кожи [9].

Для подтверждения диагноза тепловой крапивницы тоже проводится простой провокационный тест: нагретый до температуры 40–55 °С металлический или стеклянный цилиндр на 2–5 мин прикладывают к коже в области передней поверхности предплечья и оценивают состояние кожи через 10 мин. Положительным тест считается при появлении в месте контакта характерных волдырей [9].

Для диагностики аквагенной крапивницы используется провокационный тест наложения водного компресса температурой 36–37 °С на 5–30 мин. Волдырные высыпания появляются в месте контакта с водой в течение 10–20 мин [9].

Для диагностики вибрационной крапивницы, если таковая предполагается у подростка старшего возраста, проводят провокационный тест с лабораторным вибратором [9].

Необходимо помнить, что лабораторное обследование для выявления причин заболевания проводится только у пациентов с многократными эпизодами острой крапивницы или с тяжелой крапивницей, не поддающейся терапии. Определение общего IgE в крови пациентов малоинформативно и практически не проводится.

При госпитализации в стационар ребенка с ХК проводят клинический анализ крови, определяют С-реактивный белок, определяют уровень D-димеров, которые повышаются при спонтанной ХК. Также с дифференциально-диагностической целью определяют уровни тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы, триптазы, антинуклеарных антител, С3/С4 компонентов комплемента, белковых фракций. Проводят тесты с лекарственными препаратами, биопсию кожи, проводят исключение инфекционных заболеваний, а также паразитарных инвазий.

2.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Так как крапивница имеет характерные клинические проявления, то дифференциальный диагноз для уточнения диагноза «крапивница» не проводится. Но в случае длительной крапивницы (более 6 нед) или персистирующей крапивницы, а также при тяжелой крапивнице, когда уртикарии поражения захватывают 50% и более поверхности кожного покрова ребенка при крапивнице, развившейся в первые дни жизни, проводится дифференциальная диагностика.

Начинают дифференциальную диагностику с проведения тестов, с которыми мы ознакомили читателя, разбирая диагностику физической крапивницы. При выявлении отсроченной крапивницы от давления ее следует дифференцировать с уртикарным дермографизмом.

Затем проводится дифференциальная диагностика с заболеваниями, при которых крапивница выступает в качестве одного из симптомов. Это такие заболевания, как лекарственная экзантема, врожденный иммунодефицит, семейная холодовая крапивница, уртикарный васкулит, пигментная крапивница (мастоцитоз), системная красная волчанка, дерматомиозит, юношеский идиопатический артрит, аутовоспалительный синдром (семейная средиземноморская лихорадка, TRAPS, гипер-IgD-синдром), гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа–Стросса, узелковый полиартериит и др. Эта область меди-

цины очень сложна, она проводится только в условиях стационара и требует привлечения врачей-специалистов, таких как иммунологи, аллергологи, дерматологи, ревматологи, инфекционисты и др. При этом следует помнить, что на фоне какого-либо заболевания может возникать острая крапивница, триггером которой могут быть лекарства, гомеопатические препараты или средства народной медицины на растительной основе.

2.7. ЛЕЧЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Основными принципами лечения острой или хронической спонтанной крапивницы являются элиминация и устранение причин и триггеров (если они известны) и симптоматическое лечение, направленное на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.

В случае ПА рекомендуется избегать употребления в пищу продуктов, провоцирующих развитие заболевания. Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению состояния кожи через 24–48 ч [9, 10]. У пациентов с ежедневной или почти ежедневной крапивницей без наличия четкого аллергена (но с явной реакцией на пищу) рекомендуется назначение гипоаллергенной (ГА) диеты.

Необходимо помнить, что если в основе крапивницы лежит псевдоаллергическая реакция (это в основном физическая крапивница), улучшение на фоне ГА диеты наступает не раньше, чем через 3 нед. ГА диета может быть эффективна и при хронической спонтанной крапивнице [9, 10].

Диету отменяют в случае ее неэффективности в течение 1–1,5 мес.

При физической крапивнице устраняют или уменьшают воздействие вызывающих крапивницу физических факторов. Так, в случае замедленной крапивницы от давления и/или дермографизма следует отказаться от ношения тесной одежды, от переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов и т.п. В случае тепловой крапивницы следует избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т.п. В случае холодовой крапивницы

для избежания повторных эпизодов рекомендуется избегать условий, при которых возникает переохлаждение. Это ношение слишком легкой одежды, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде [9, 10].

При подозрении на то, что появление крапивницы вызвали лекарственные препараты, они должны быть исключены или заменены на медикаменты других групп [9].

Медикаментозная терапия

В качестве *первой линии терапии* при острой крапивнице или ХК рекомендуются H_1 -блокаторы гистамина (антигистаминные препараты) II поколения.

Антигистаминные препараты — группа ЛС, основным механизмом действия которых является блокада рецепторов гистамина — основного медиатора воспаления при различных формах крапивницы и других атопических заболеваниях. В настоящее время выделяют три основные группы антигистаминных препаратов:

- антигистаминные препараты I поколения — седативные блокаторы гистаминовых рецепторов-1, седативные H_1 -гистаминоблокаторы;
- антигистаминные препараты II поколения — неседативные блокаторы гистаминовых рецепторов-1, неседативные H_1 -гистаминоблокаторы;
- блокаторы гистаминовых рецепторов-2, H_2 -гистаминоблокаторы.

Антигистаминные препараты — антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов — в настоящее время являются единственной патогенетически обоснованной группой препаратов, рекомендованной для лечения больных крапивницей и другими аллергическими заболеваниями.

Основной медиатор — гистамин, высвобождаясь из гранул тучных клеток, воздействует на H_1 -гистаминовые рецепторы кожи и вызывает зуд. При взаимодействии с H_1 -рецепторами на посткапиллярных венах гистамин индуцирует высвобождение оксида азота, который стимулирует продукцию циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к вазодилатации, повышению сосудистой проницаемости и возникновению отека.

Проведенные у нас в стране и за рубежом исследования по применению антигистаминных препаратов II поколения для лечения различных форм крапивницы показали, что они обладают высоким уровнем доказательности, в связи с чем современ-

ные отечественные и зарубежные руководства рекомендуют именно эту группу препаратов в качестве терапии первой линии в лечении любой формы крапивницы [4, 9, 10]. К достоинствам II поколения антигистаминных препаратов относятся и высокая специфичность, быстрый эффект, длительное действие (достаточно однократного приема в день), минимальный седативный эффект, отсутствие привыкания, возможность длительного приема. К недостаткам — риск развития аритмий и других кардиологических нарушений, возможность сухости слизистых, тошнота, рвота.

Приводим схемы применения антигистаминных препаратов II поколения при крапивнице:

- Дезлоратадин (Эриус^{*}, Элизей^{*}, Лордестин^{*}, дезал[®], Эзлор^{*}): у детей с 6 мес до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.
- Левоцетиризин (цетривел[®], L-Цет[®], Супрастинекс^{*} и др.): детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг (1 таблетка), детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель.
- Лоратадин (Кларитин^{*}, Кларготил^{*}, Тирлор^{*}): применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.
- Рупатадина фумарат (Рупафин^{*}) применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки.
- Фексофенадин (фексофен-сановель[®]) применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки.
- Цетиризин (аллеркид[®], Цетрин^{*}, Цетиризин^{*} и др.): детям в возрасте от 6 до 12 мес по 2,5 мг 1 раз в сутки, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг (1 таблетка) однократно или по 5 мг 2 раза в сутки.

При выборе конкретного антигистаминного препарата II поколения необходимо руководствоваться в первую очередь возрастом ребенка, которому назначают этот препарат, а также эффективностью и безопасностью препарата.

² В скобках представлены торговые названия препаратов.

Назначение же H_1 -гистаминоблокаторов I поколения в настоящее время ограничено из-за их низкой эффективности и риска побочных эффектов (седативный эффект, антихолинергический эффект, расстройства сна и др.). Они показаны только в ряде исключительных случаев, когда требуется внутримышечное введение антигистаминного препарата. Из всех антигистаминных препаратов I поколения для этих целей выбирается дифенгидрамин (Димедрол[®]), который обладает наиболее высокой активностью против крапивницы.

Вторая линия терапии крапивницы назначается, если в течение 2–3 нед не удастся справиться с крапивницей. Тогда в соответствии с Клиническими рекомендациями «Крапивница у детей» 2016 г. рекомендуется повышение дозы препаратов в 2 раза [10], но дальнейшее увеличение дозы H_1 -антигистаминных препаратов не рекомендуется [10].

При тяжелом течении крапивницы, распространенном уртикарном поражении кожи, особенно в сочетании с отеком Квинке, для купирования острых проявлений рекомендуется назначение кратковременного курса глюкокортикоидов (ГК) — преднизолона 1–2 мг/кг/сут (не более 50 мг/сут) [10].

В случае выраженного, интенсивного зуда, влияющего на активность и сон, рекомендуется назначение анксиолитической терапии: гидроксизина (Атаракс[®]) 1–2 мг/кг, разделенных на несколько приемов, в течение нескольких (3–5) дней [10]. Атаракс[®], помимо H_1 -гистаминоблокирующего действия, оказывает бронходилатирующее и противорвотное действие и значительно уменьшает зуд у пациентов с крапивницей.

Третья линия терапии рекомендуется детям подросткового возраста с хронической крапивницей. Она заключается в назначении наряду с антигистаминными препаратами II поколения препаратов моноклональных антител или антилейкотриенового препарата, или антидепрессанта.

Детям старше 12 лет, страдающим ХК, назначается омализумаб (Ксолар[®]) в дополнение к H_1 -антигистаминной терапии [10]. Омализумаб (Ксолар[®]) представляет собой рекомбинантные моноклональные IgG1-антитела, содержащие человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиных антител, связывающих IgE, то есть анти-IgE-антитела.

У пациентов с ХК из сыворотки крови были выделены аутоиммунные антитела к IgE и FcεR1-рецептору. Данные антитела способны к

активации базофилов и тучных клеток, что приводит к высвобождению гистамина. Поэтому одна из гипотез механизма действия омализумаба заключается в снижении количества свободного IgE в крови, а затем и в коже. В результате уменьшается передача сигнала посредством FcεRI-рецепторов и, следовательно, подавляется активация клеток, участвующих в воспалительной реакции [9]. Кроме того, считается, что снижение уровня циркулирующего IgE приводит к быстрой неспецифической десенсибилизации тучных клеток, содержащихся в коже, а FcεRI-рецепторы посредством обратной отрицательной связи поддерживают эту реакцию [9].

В настоящее время в официальную инструкцию по применению препарата омализумаб (Ксолар[®]) включено положение о том, что его можно использовать при ХК. Применение омализумаба у больных с ХК рекомендовано при неэффективности других схем терапии.

Рекомендуемая доза препарата при ХК составляет 300 мг подкожно каждые 4 нед [10]. Эффект омализумаба, как правило, может отмечаться уже в первые сутки, с его последующим нарастанием в течение ряда недель. По данным клинических исследований, эффективность омализумаба достигает 90%.

В случае неэффективности лечения ХК одними антигистаминными препаратами II поколения больному также назначают препараты альтернативной третьей линии терапии: монтелукаст (Синглон[®]) в дополнение к антигистаминным препаратам II поколения.

Эффективность антилейкотриенового препарата Синглон[®] у больных ХК связана с селективной блокадой ими лейкотриеновых рецепторов LTC₄, LTD₄ и LTE₄, которые участвуют в формировании крапивницы, высвобождаясь из активированных тучных клеток. Лейкотриены образуются в ходе метаболизма арахидоновой кислоты под действием фермента 5-липооксигеназы. Эти лейкотриены могут поддерживать и усиливать уртикарную реакцию у больных ХК за счет вазодилатации и повышения проницаемости сосудов [9]. Наиболее выраженным положительным эффектом в лечении ХК обладает комбинация монтелукаста (Синглон[®]) и антигистаминных препаратов II поколения. Кроме того, в целом ряде исследований показано, что наиболее значимый терапевтический эффект при назначении подобной комбинации препаратов наблюдается у пациентов, страдающих ХК, вследствие непереносимости нестероидных противовоспалительных средств [9].

Детям до 2 лет препарат (Синглон[®]) от 6 до 14 лет — 5 мг/сут, старше 15 лет — 10 мг/сут [10].

Третий препарат, который используют для третьей линии терапии ХК, циклоспорин А[®] — мощный иммунодепрессант, представляет циклический нерибосомный полипептид, состоящий из 11 аминокислот, продуцируется почвенными грибами вида *Tohyocladium inflatum*. Циклоспорин А[®] подавляет реакции гиперчувствительности замедленного типа и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. На клеточном уровне он подавляет образование и высвобождение лимфокинов, включая ИЛ-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или G1 клеточного цикла и подавляет антигензависимое высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами.

Начальная доза при наличии информированного согласия родителей или законных представителей ребенка в возрасте старше 14 лет — 2,5 мг/кг в сутки. Если начальная доза не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 нед, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и препарат отменяют [10]. При возникновении рецидива проводят повторный курс.

Несмотря на то, что 8-недельного курса лечения может быть вполне достаточно, было показано, что терапия циклоспорином А[®] продолжительностью до 1 года хорошо переносится. Длительная терапия циклоспорином А[®] назначается при условии обязательного мониторинга концентрации мочевины, магния, креатинина сыворотки крови и АД [9, 10].

Таким образом, современный подход к лечению ХК предусматривает целый комплекс терапевтических мероприятий, включающий элиминацию этиологических и триггерных факторов, провоцирующих заболевание, а также проведение фармакотерапии с применением высокоэффективных и безопасных антигистаминных препаратов, а при необходимости — и альтернативных медикаментозных средств. Максимальный эффект при лечении ХК достигается через 12 нед лечения.

2.8. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Тяжелые формы острой крапивницы.
- Тяжелые обострения ХК.
- Крапивница, сопровождающая АФ.

2.9. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРАПИВНИЦЫ

Уменьшение частоты и продолжительности обострений аллергической крапивницы достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных ЛС, к которым относятся антигистаминные препараты II поколения, а также элиминацией аллергенов и при соблюдении диеты.

При физической или иной индуцируемой крапивнице рекомендации охранительного режима помогают снизить риск развития обострений и возникновения новых элементов.

2.10. ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

В целом прогноз при крапивнице благоприятный, в большинстве случаев крапивница остается единственным эпизодом в жизни пациента. Для ХК характерно течение без прогрессирующего ухудшения, у 50% больных ХК наступает ремиссия [9].