

КРАПИВНИЦА: СИНДРОМ ИЛИ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА?

КРАПИВНИЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛАССИФИКАЦИИ И ТЕРАПИИ

А.А. Чебуркин

Кафедра детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

В последние годы было выявлено, что, несмотря на одинаковую клиническую картину, существует широкий спектр подтипов крапивницы, различающихся не только в зависимости от провоцирующих факторов, но и имеющих в основе разные патогенетические механизмы. Термином «крапивница» объединяют группу заболеваний, характеризующихся наличием уртикарной сыпи, ангионевротического отека. Крапивницу следует дифференцировать с болезнями, при которых уртикарная сыпь и ангиоотек являются симптомами основного заболевания, например, уртикарного васкулита, анафилаксии, некоторых аутовоспалительных синдромов, наследственного ангионевротического отека. Основным методом лечения крапивницы в этих случаях является терапия основного заболевания – при этом крапивница является лишь составной его частью – синдромом и исчезает на фоне его ремиссии. При спонтанной крапивнице основой терапии являются антагонисты H1-рецепторов гистамина (антигистаминные препараты), среди которых, особенно в педиатрической практике, выделяется цетиризин благодаря его специфическим свойствам: он может использоваться с 6-месячного возраста и помимо антигистаминного эффекта установлено его противовоспалительное действие.

Ключевые слова: крапивница, ангиоотек, гистамин, H2-антагонисты гистамина, дети, терапия.

Urticaria: modern data on pathogenesis, classification and therapy

A.A. Cheburkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

In recent years, it has been revealed that, despite an identical clinical picture, there is a wide range of subtypes of urticaria and they differ depending on not only provocative factors, but also have different pathogenetic mechanisms in a basis. Urticaria needs to be differentiated from other diseases where wheals, angioedema are symptoms of the main disease including urticarial vasculitis, anaphylaxis, some autoinflammatory syndromes, hereditary angioedema. In this case the basic method of treatment is therapy of the main disease. At a spontaneous urticaria a basis of therapy are H1-antihistamines, from which it is distinguished cetirizine because of its specific properties: besides antihistaminic effect his anti-inflammatory action is established.

Keywords: urticaria, angioedema, histamine, H2-histamine antagonists, children, therapy.

Крапивница характеризуется появлением зудящей, эритематозной сыпи, элементы которой возвышаются над поверхностью кожи. Первичным элементом при крапивнице является волдырь (urtica). Он бледнеет при надавливании, что указывает на наличие в очагах поражения кожи расширенных кровеносных сосудов и отека. Крапивница может появляться на любых участках кожи, в то время как ангиоотеки чаще возникают в области лица, языка, конечностей и половых орга-

нов. Уртикарная сыпь сопровождается зудом, который усиливается ночью. Обычно сыпь сохраняется в течение от 30 минут до 24 часов, после чего бесследно исчезает, однако новые высыпания могут появляться в разное время на других участках кожи. Ангиоотек у пациентов с крапивницей может быть эритематозным или цвета кожи, при этом иногда сопровождается ощущением боли, регрессирует медленнее, чем уртикарная сыпь – может сохраняться до 72 часов. При микроскопи-

ческом исследовании кожи у больных крапивницей выявляют расширение мелких венул и капилляров, затрагивающее поверхностные слои кожи и, в меньшей степени, – ее сосочковый слой, а также отек волокон коллагена. При ангиоотеке аналогичные изменения развиваются в глубоких слоях кожи и подкожной клетчатке [1].

Крапивница развивается вследствие высвобождения и синтеза, – главным образом тучными клетками, расположенными в коже, – различных медиаторов воспаления. Гистамин и другие медиаторы – фактор активации тромбоцитов, различные цитокины вызывают активацию сенсорных нервных окончаний, вазодилатацию, экстравазацию плазмы крови [2, 3]. В элементах крапивницы отмечается активация молекул адгезии эндотелиальных клеток, что вызывает приток нейропептидов, факторов роста и клеток в очаги высыпания. Этот процесс приводит к формированию периваскулярного воспалительного инфильтрата, основными клетками которого являются нейтрофилы, реже обнаруживают эозинофилы, базофилы, макрофаги и Т-лимфоциты. Важно, что воспалительный процесс при крапивнице протекает без некроза сосудистой стенки, что является принципиальным отличием от воспаления при уртикарном васкулите [2–4]. Важными для понимания этиопатогенеза крапивницы явились сведения о том, что вне

пораженной кожи у больных хронической спонтанной крапивницей выявлены активация молекул адгезии, эозинофильная инфильтрация, аномальная экспрессия цитокинов, а также увеличение числа тучных клеток [5, 6]. Эти данные указывают на то, что патогенез по крайней мере хронической спонтанной крапивницы не исчерпывается высвобождением гистамина из тучных клеток.

Существует множество классификаций крапивницы, в которых учитываются как клинические проявления болезни, так и ее этиология, однако в последние годы согласованным мнением ведущих европейских специалистов предложено классифицировать крапивницу в зависимости от ее продолжительности и провоцирующих появление сыпи факторов [1]. При этом следует учитывать наличие широкого спектра клинических проявлений различных видов крапивницы, а также возможность наличия у одного пациента двух и более подтипов крапивницы. По течению выделяют острую (до 6 недель) или хроническую (более 6 недель) крапивницу. Кроме того, в тех случаях, когда фактор, провоцирующий сыпь, не определен, крапивницу определяют как спонтанную (ранее ее обозначали как «идиопатическую»), а при его выявлении – как индуцированную (таблица 1).

Следует отметить, что в настоящее время в эту классификацию вариантов крапивницы не

Таблица 1. Подтипы хронической крапивницы

Хроническая спонтанная крапивница	Индуцированная крапивница
Спонтанное появление уртикарной сыпи, ангиоотека вследствие известной (например, наличие антител, активирующих тучные клетки) или невыясненной причины	Симптоматический дермографизм (<i>urticaria factitia</i> , уртикарный дермографизм)
	Холодовая крапивница (холодовая контактная крапивница)
	Замедленная крапивница, вызванная давлением
	Солнечная крапивница
	Тепловая крапивница (тепловая контактная крапивница)
	Вибрационная крапивница
	Холинергическая крапивница
	Контактная крапивница
	Аквагенная крапивница

Сведения об авторе:

Чебуркин Андрей Андреевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: aacaac@yandex.ru.

Таблица 2. *Заболевания, сопровождающиеся уртикарными высыпаниями*

- Макулопапулезный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница)
- Уртикарный васкулит
- Брадикинин-опосредованный ангиоотек (наследственный ангионевротический отек)
- Анафилаксия, провоцируемая физической нагрузкой
- Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS); Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS); Синдром Muckle-Wells (MWS); Мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде (NOMID)
- Синдром Schnitzler (рецидивирующая уртикарная сыпь и моноклональная гаммапатия, рецидивирующие лихорадка, костно-мышечная боль, артралгия или артрит и лимфаденопатия)
- Синдром Gleich (эпизодически появляющийся ангиоотек с эозинофилией)
- Синдром Well (грануломатозный дерматит с эозинофилией, эозинофильным целлюлитом)
- Буллезный пемфигоид (предбуллезная стадия)

включены уртикарные высыпания, являющиеся симптомом различных системных заболеваний, к которым относятся макуло-папулезный кожный мастоцитоз, уртикарный васкулит, некоторые аутовоспалительные синдромы, ангиоотек, не связанный с высвобождением медиаторов тучными клетками и др. (таблица 2).

Таким образом, крапивницей как нозологической формой можно обозначить только ее спонтанный или индуцированный тип; во всех остальных случаях она является лишь синдромом, причиной которого является конкретное заболевание.

Эпидемиология крапивницы, в том числе хронической у детей, исследована недостаточно [7]. Полагают, что частота хронической крапивницы у детей составляет 0,1–0,3% [8]. При этом течение крапивницы имеет тенденцию к спонтанной ремиссии, которая наступает в течение 3-х лет у 25% больных [9, 10]. С хронической крапивницей ассоциировано множество этиологических факторов, однако даже при самом тщательном обследовании пациентов в большинстве случаев причина остается неизвестной [11–13]. Среди выявляемых типов хронической крапивницы наиболее часто встречаются вызванная физическими воздействиями и аутоиммунная. Существенно реже крапивница обусловлена пищевой аллергией и переносимостью, а также инфекциями [14–17]. Таким образом, в настоящее время имеется недостаточное число качественно проведенных исследований, касающихся установления этиологии крапивницы у детей.

Острая крапивница у детей наиболее часто связана с пищевой, лекарственной, инсектной аллергией, а также с вирусной инфекцией. При этом у половины больных причину уртикарной сыпи выявить не удастся. При хронической крапивнице лишь у 20–30% детей удастся установить ее причину, которая наиболее часто представлена физическими факторами, инфекциями, пищевой аллергией, пищевыми добавками, ингаляционными аллергенами и медикаментами. Однако ограничиваться дифференциальной диагностикой аллергических, инфекционных и физических причин крапивницы, как это делается обычно в практике педиатра и аллерголога, не следует. Во всех случаях хронической крапивницы необходимо исключение широкого спектра заболеваний [18].

Уртикарная сыпь, возникающая при воздействии физических факторов, является наиболее частым типом хронической крапивницы [15]. При физической крапивнице зудящая уртикарная сыпь появляется непосредственно после воздействия соответствующего провоцирующего фактора и сохраняется обычно не дольше нескольких часов. Исключением является крапивница вследствие замедленной реакции на давление, при которой сыпь появляется через 2–6 часов после давления и сохраняется дольше суток. В отличие от других типов физической крапивницы, замедленная крапивница от давления плохо поддается лечению антигистаминами (антагонистами H1-гистаминовых рецепторов); при ее тяжелом течении нередко приходится назначать большие дозы глюкокорти-

костероидов системного действия [19]. Наиболее частыми причинами физической крапивницы являются давление (помимо замедленной крапивницы от давления педиатру часто приходится сталкиваться с дермографической крапивницей, уртикарным дермографизмом, когда трение вызывает сыпь), перегревание или физическая нагрузка (вызывают холинергическую крапивницу), солнечный свет (солнечная крапивница), холод (холодовая крапивница) и вода (аквагенная крапивница) [20, 21].

Другим часто встречающимся типом крапивницы является контактная. Она может быть аллергической или неаллергической. Неаллергенные «провокаторы» уртикарной сыпи при контактной крапивнице широко распространены в окружающей среде. К ним относятся различные химические компоненты пищевых продуктов, косметических средств, предметы бытовой химии и лекарственные препараты. Аллергическая контактная крапивница как проявление IgE-опосредованной аллергической реакции наиболее часто наблюдается у детей с аллергическими заболеваниями и, как правило, основным медиатором, вызывающим воспаление, является гистамин. Наиболее часто такая сыпь возникает при контакте с моющими веществами, латексом, свежими фруктами, ягодами и овощами у больных поллинозом. При этом типе крапивницы основным является выявление причинно-значимого аллергена и его устранение. В качестве средства первоочередной помощи используют наружные кортикостероиды и антигистаминные препараты.

Роль инфекционных заболеваний, особенно паразитарных инвазий, в возникновении крапивницы окончательно не установлена. Большинство исследователей указывают на то, что частота инфекций, как бактериальных, вирусных, грибковых, так и паразитарных у больных крапивницей не отличается от таковой в общей популяции, однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой инвазия желудочно-кишечного тракта паразитами считается важной причиной крапивницы. Подавляющее большинство имеющихся публикаций не соответствуют критериям доказательной медицины, их результаты существенно различаются в зависимости от групп пациентов и географического региона. Единичные, и также недостаточно выдержанные соответствен-

но правилам доказательной медицины сообщения касаются хронической крапивницы у детей и взрослых, ассоциированной с инфекциями, вызываемыми вирусами гепатита, норовирусами, парвовирусом В19, Эпштейна-Барр, гриппа, парагриппа и цитомегаловирусом [22]. Анализ редких описаний случаев хронической крапивницы, ассоциированной с различными бактериальными (*Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia*, *H. pylori*, стрептококки, стафилококки) и грибковыми инфекциями не позволяет точно выявить, связана ли уртикарная сыпь с микроорганизмами, или она является побочной реакцией на лечение антибактериальными и противогрибковыми препаратами [23]. Особое внимание уделяется связи инфекции *Helicobacter pylori* и хронической крапивницы. Установлено, что частота ее выявления среди больных крапивницей и в популяции одинакова. Однако иммунный ответ на *H. pylori* пациентов с крапивницей может отличаться. Выявлено, что у больных хронической крапивницей, инфицированных *H. Pylori*, определяется более выраженная, чем у инфицированных пациентов без крапивницы, продукция иммуноглобулина G, а также иммуноглобулина An, специфичного к липопротеину lpp20. Этот липопротеин ассоциирован с *H. Pylori* и может рассматриваться как один из маркеров данной инфекции. Более того, анализ существующих исследований выявил, что ремиссия крапивницы более вероятна в тех случаях, когда антибактериальная терапия приводит к эрадикации *H. Pylori* [24, 25]. С крапивницей ассоциировано значительное число паразитарных инвазий, включающих *Anisakis simplex*, *Entamoeba spp.*, *Blastocystis spp.*, *Giardia lamblia*, *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola* [26]. Реакции немедленной гиперчувствительности, такие как крапивница и ангионевротические отеки, возникают, как правило, в миграционную фазу развития паразита. Указанные паразитарные инфекции обычно сопровождаются выраженной эозинофилией, поэтому их не стоит включать в план дифференциального диагноза при отсутствии у больного соответствующей клинической картины и повышенного числа эозинофилов в периферической крови. Что касается роли простейших в развитии крапивницы, то многие исследователи обсуждают лямблиоз, однако единого мнения о роли лямблий при крапивнице нет. Некоторые

авторы считают появление уртикарной сыпи при лямблиозе редким явлением [27], другие убеждены в несомненном наличии такой ассоциации [28]. Более того, полагают, что проявления пищевой, лекарственной аллергии могут усиливаться в период манифестации паразитоза, что существенно усложняет дифференциальную диагностику и приводит к хроническому течению крапивницы [29].

Если причину хронической крапивницы в ходе обследования определить не удалось, устанавливают диагноз: «хроническая спонтанная крапивница» (ХСК). При ней уртикарные элементы сохраняются дольше, чем при различного рода индуцированной физическими факторами крапивнице – обычно до 8–12 часов и сопровождаются более выраженным зудом, особенно вечером и ночью; у половины больных хронической спонтанной крапивницей сопутствуют ангиоотеки. При ХСК у некоторых больных обнаруживают признаки аутоиммунного заболевания – гистамин-высвобождающие IgG-антитела против высокоаффинного рецептора для IgE (FcεRI) или против самого IgE [30]. У больных, имеющих такие антитела, в сравнении с теми, у кого они отсутствуют, уровень сывороточного IgE существенно ниже, а уртикарная сыпь обильная и распространенная, характеризуется выраженным зудом [31]. Почти у трети больных ХСК выявляются аутоиммунные реакции на ткань щитовидной железы. При этом у большинства из них отсутствуют какие-либо клинические симптомы поражения щитовидной железы и изменение уровней тиреоидных гормонов, отмечается уменьшение или исчезновение симптомов крапивницы после назначения левотироксина [32, 33].

Основными направлениями терапии крапивницы являются:

1. Устранение причины при индуцированной крапивнице.
2. Исключение факторов, провоцирующих сыпь.
3. Использование медикаментов, которые или предотвращают высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, или блокируют воздействие этих медиаторов.

Причина при индуцированной крапивнице выявляется при анализе анамнеза (обострение при инфекции, воздействии физических, химических факторов, пищи, лекарственных препаратов, стресс

и др.) и обычно она очевидна. Критерием правильного выявления триггерного фактора является исчезновение сыпи после его устранения. Затруднение в определении «провокатора» и его устранении может возникать при воздействии нескольких факторов, например, обострение при инфекции может быть связано как с самим инфекционным агентом, так и применяемым для ее лечения лекарственным препаратом [34]. При тяжелом течении крапивницы и наличии данных за аутоиммунную причину заболевания в тех случаях, когда другие методы лечения неэффективны, есть основание для проведения плазмафереза [35].

Пищевая аллергия и неаллергическая непереносимость чаще вызывают острую крапивницу и в таких случаях диагностика и исключение «виновного» продукта не представляет сложности. При хронической крапивнице пища крайне редко является причиной, однако при наличии анамнестических данных подозреваемый продукт следует исключить минимум на 2 недели и вновь ввести в питание, что даст точную информацию о переносимости. Что касается так называемых «гипоаллергенных», «гиполибераторных», «антигистаминовых» диет, то их эффективность недостаточно доказана, в том числе при обследовании с помощью элиминационно-провокационных тестов [36].

Основу терапии как острой, так и хронической крапивницы, составляют медикаменты, устраняющие или уменьшающие действие медиаторов тучных клеток, в основном гистамина. Большинство симптомов при крапивнице обусловлено прямым воздействием гистамина на H1-рецепторы, расположенные на эндотелиальных клетках, что приводит к отеку, и на сенсорные нервные окончания, что приводит к возникновению нейрогенных гиперемии и зуда. Таким образом, длительное лечение H1-антигистаминами является важной частью в терапии крапивницы, при этом имеются данные исследований, подтверждающие безопасность длительного, в течение нескольких лет, такого лечения. Патогенетическим обоснованием длительной терапии антигистаминами является то, что в ходе лечения происходит изменение структуры H1-гистаминовых рецепторов в сторону снижения их чувствительности [37]. Вместе с тем у некоторых пациентов другие медиаторы тучных клеток – фактор активации тромбоцитов, лейкотриены и раз-

личные цитокины могут играть более существенную роль, чем гистамин. В такой ситуации лечение антигистаминами мало эффективно, но отмечается четкий эффект терапии коротким курсом кортикостероидов [38].

Основным медикаментозным лечением крапивницы (как острой, так и хронической) являются антигистаминные препараты. Несмотря на то, что антигистамины первого поколения (дифенгидрамин, гидроксизин и др.) эффективно устраняют симптомы крапивницы, их назначение сопряжено с возникновением большого числа побочных эффектов. К ним относятся сонливость, антихолинергический эффект (сухость слизистых оболочек, головокружение, запор, задержка мочеиспускания и др.), нарушение памяти, внимания, которые могут сохраняться в течение суток после приема препарата. В соответствии с международными рекомендациями, антигистаминные препараты первого поколения (седативные) не должны использоваться в качестве первоочередного лечения больных крапивницей. Исключением могут быть только те ситуации, при которых невозможно использование антигистаминов 2-го поколения. В настоящее время первоочередным считается назначение неседативных антигистаминов, так называемых 2-го поколения. Эти препараты, лишённые побочных эффектов, присущих антигистаминным средствам 1-го поколения, не менее эффективно блокируют H1-рецепторы к гистамину и подавляют симптомы крапивницы, существенно улучшая качество жизни больных [39, 40]. Согласно мнению ведущих специалистов является также применение неседативных антигистаминов не только при обострении крапивницы, а в ситуациях, когда заболевание проявляется часто – непрерывно, длительно, до полного исчезновения высыпаний [41].

Согласно некоторым исследованиям, в тех случаях, когда у больных крапивницей обычная доза антигистаминов неэффективна, увеличение ее до 4-х кратной в сравнении с рекомендуемой производителем препарата, у большинства больных приводило к ремиссии. Эти данные были получены при исследовании эффективности биластина, цетиризина, дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина и рупатадина [42–45]. Таким образом, первоочередное лечение как острой, так и хронической крапивницы должно проводиться несе-

дативными антигистаминами (2-го поколения), при неэффективности которого возможно рассмотреть увеличение дозы препарата [45]. Следует подчеркнуть, что увеличение дозы антигистамина не является обычной процедурой и требует соответствующего согласования и оформления в соответствии с действующими правилами назначения лекарственных препаратов вне рамок инструкции по их применению.

Среди антигистаминов 2-го поколения в терапии крапивницы особое место занимает цетиризин [46]. Это тем более относится к педиатрической практике, поскольку у детей возможно применение только тех антигистаминных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана, особенно при длительном применении [47–49]. Среди небольшого числа действительно достоверных исследований, подтверждающих эффективность антигистаминов при крапивнице, цетиризин занимает существенное место. При проведении контролируемых исследований было установлено, что его применение существенно снижало выраженность симптомов крапивницы, в том числе вызванной физическими факторами и укусами насекомых [50–53]. Это обусловлено не только его высокой способностью избирательно блокировать H1-рецепторы, но и выраженным противовоспалительным эффектом [54]. Противовоспалительное действие цетиризина большинство исследователей связывают с его способностью тормозить позднюю фазу атопии, которая является промежуточной между острой и хронической воспалительной реакцией кожи. В частности, есть доказательства влияния цетиризина на активацию и миграцию эозинофилов в очаг кожного воспаления [55], а также на молекулы адгезии, участвующие в формировании воспалительного инфильтрата в коже [56]. Цетиризин, как и другие антигистамины 2-го поколения, не обладает побочным действием на центральную нервную систему, лишен тахифилаксии, является препаратом с доказанной безопасностью и поэтому может применяться продолжительное время, что принципиально важно в лечении больных хронической крапивницей [57]. Терапевтический эффект цетиризина начинает проявляться после однократного приема разовой дозы: через 20 мин. у 50%, через 1 час – у 95% пациентов и сохраняется в течение 24 часов [58]. Особенно важным для педиатрической практики

является то, что цетиризин является единственным препаратом 2-го поколения, который разрешен к применению, начиная с 6-месячного возраста, и имеет детскую форму в виде капель, которая является уникальной и, в отличие от сиропов, не содержит сахара.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано более десяти торговых наименований, содержащих в своём составе действующее вещество цетиризин [59]. Однако далеко не все дженерические цетиризины имеют сопоставимую с оригинальной молекулой эффективность и безопасность, доказанные в ходе проведенных клинических исследований. Лекарственный препарат Зодак, капли для приема внутрь, при проведении сравнительного клинического исследования с лекарственным препаратом Зиртек, не уступал по эффективности и безопасности оригинальному препарату в купировании симптомов сезонного аллергического ринита у детей [60].

При отсутствии эффекта от устранения провоцирующих крапивницу факторов и терапии антигистаминами следует учитывать другие методы лечения, к которым относятся использование антител к IgE (омализумаб), блокаторов H₂-рецепторов к гистамину, циклоспорина А, антагонистов рецепторов лейкотриенов, кортикостероидов системного и местного действия, сульфасалазина, метотрексата, препаратов интерферонов, плазмафереза, фототерапии, внутривенных иммуноглобулинов.

Установлено, что Омализумаб эффективен и безопасен при лечении хронической спонтанной крапивницы [61-63]. Эффективность терапии Омализумабом отмечена также при индуцированной крапивнице [64, 65].

Высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток подавляет также циклоспорин А. Его эффективность в лечении крапивницы была установлена в ходе контролируемых исследований, в том числе у детей [66-68]. Вместе с тем использование этого препарата не рекомендовано для повседневной практики в связи с высокой частотой побочных эффектов [69]. Кроме того, в инструкции по применению Циклоспорина А нет показания для лечения крапивницы, в связи с чем данный препарат возможно использовать только для лечения пациентов с тяжелым течением крапивницы

при отсутствии эффекта от высоких доз антигистаминов и омализумаба.

Однозначного ответа на вопрос о целесообразности лечения крапивницы антагонистами рецепторов лейкотриенов в настоящее время нет, так как результаты клинических исследований противоречивы.

Местная кортикостероидная терапия при крапивнице, как правило, неэффективна за исключением возможного эффекта при крапивнице, вызванной давлением. Эффективность кортикостероидов системного действия индивидуальна. При этом используются дозы от 20 до 50 мг в сутки (по преднизолону), однако следует учитывать, что инструкцией не предусмотрено назначение этих препаратов при хронической крапивнице. Однако, если они и используются, не следует применять их длительно. Для лечения острой крапивницы или обострений хронической, обычно достаточно 10-дневного курса [68-70].

Терапия крапивницы с использованием H₂-антагонистов, в том числе в комбинации с H₁-антагонистами ранее рекомендовалась в некоторых руководствах, однако в настоящее время считается, что их использование неэффективно. Эффективность применения сульфасалазина, метотрексата, препаратов интерферона, плазмафереза, фототерапии, внутривенных иммуноглобулинов в настоящее время точно не определена с помощью контролируемых исследований [71], однако, несмотря на это, у конкретного пациента какой-либо из перечисленных методов лечения может дать хороший эффект [72]. Таким образом, использование указанных методов лечения допустимо только в условиях специализированных клиник в качестве терапии «последней линии» [73, 74].

ЛИТЕРАТУРА

1. *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update* / J.A. Bernstein, D.M. Lang, D.A. Khanetal. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2014. Vol. 133. P. 1270-1277.
2. *Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria* / A.B.Kay, P.Clark, M.Maurer et al. // *Br.J.Dermatol.* 2015. Vol. 172, № 5. P. 1294-1302.

3. *Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria* / A.B.Kay, S.Ying, E.Ardelean et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 2014. Vol.44, № 8. P. 1053–1060.
4. *Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases* / Y.Ito, T.Satoh, K. Takayama et al. // *Allergy*. 2011. Vol.66, № 8. P. 1107–1113.
5. *Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria* / T.Zuberbier, D.Schadendorf, N. Haas et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997. Vol.114, № 1. P. 86–89.
6. *Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin* / A.B.Kay, S.Ying, E.Ardelean et al. // *Br. J.Dermatol.* 2014. Vol.171, № 3. P. 505–511.
7. *Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany – results from the German LISApplus and GINIplus birth cohort studies* / I.Bruske, M.Standl, S.Weidinger et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014. Vol.25. P. 36–42.
8. *Clinical features and natural history of physical urticaria in children* / G.Khakoo, A.Sofianou-Katsoulis, M.R. Perkin et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008. Vol.19. P. 363–366.
9. *Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine* / M.Hiragun, T.Hiragun, S.Mihara et al. // *Allergy*. 2013. Vol.68. P. 229–235.
10. *Chronic urticaria: etiology and natural course in children* / U.M.Sahiner, E.Civelek, A.Tuncer et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol.156. P. 224–30.
11. Zitelli K.B., Cordero K.M. *Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children*. // *Pediatr.Dermatol.* 2011. Vol.28. P. 629–639.
12. Sun Hee Choi, Hey Sung Baek. *Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children* // *Korean J. Pediatr.* 2015. Vol. 58. P. 159–164.
13. *Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review* / Caffarelli C., Cuomo B., Cardinale F. et al. // *ActaDerm.Venereol.* 2013. Vol.93. P. 268–272.
14. Zitelli K.B., Cordero K.M. *Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children* // *Pediatr.Dermatol.* 2011. Vol.28. P. 629–639.
15. *Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review* / C.Caffarelli, B.Cuomo, F.Cardinale et al. // *ActaDerm.Venereol.* 2013. Vol.93. P. 268–272.
16. *Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations* / H.Pite, B.Wedi, L.M. Borrego et al. // *ActaDerm.Venereol.* 2013. Vol.93. P. 500–508.
17. *IgE-mediated food allergy in children* / Longo G., Berti I., Burks A.W. et al. // *Lancet.* 2013. Vol.382. P. 1656–1664.
18. *Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children* / E.Novembre, A.Cianferoni, F. Mori et al. // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol.40. P. 5–13.
19. Greaves M. *Chronic urticaria* // *J Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol.105. P. 664–672.
20. *Solar urticaria: a report on 57 cases* / G.Monfrecola, E.Masturzo, A.M.Riccardo et al. // *Am. J. Contact.Dermatol.* 2000. Vol.11. P. 89–94.
21. Luong K.V., Nguyen L.T. *Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998. Vol.80. P. 483–485.
22. *Association between urticaria and virus infections: A systematic review* / E.Imbalzano, M.Casciaro, S.Quartuccio et al. // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol.37, № 1. P. 18–22.
23. *Urticaria and bacterial infections* / P.L.Minciullo, A.Cascio, G.Barberiet al. // *Allergy, Asthma Proc.* 2014. Vol.35, № 4. P. 295–302.
24. *Helicobacter pylori as a Possible Bacterial Focus of Chronic Urticaria* / S.Wustlich, R.Brehler, T.A. Luger et al. // *Dermatology.* 1999. Vol.198. P. 130–132.
25. *A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: Helicobacter pylori* / A.Z.Akelma, M.N.Cizmeçi, E.Mete et al. // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015, May-Jun. Vol.43, № 3. P. 259–263.
26. *Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review* / P.Kolkhir, G.Balakiniski, H.F.Merket et al. // *Allergy*. 2016. Vol.71, № 3. P. 308–322.
27. Hill D.R., Nash T.E. *Intestinal flagellate and ciliate infections* / In Guerrant R.L., Walker D.H., Weller P.F. (eds): *Tropical Infectious Diseases*. Philadelphia, ChurchillLivingstone, 1999. P. 703–719.
28. *Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: практическое пособие*. Екатеринбург:

- бурз: Издательство Уральского университета, 2006. 61 с.
29. I.A. Khan, M.A. Khan. *Urticaria and Enteric Parasitosis: an agonizing condition* // *Med. Channel*. 1999. Vol.5, № 4. P. 25–28.
 30. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria /G.N.Konstantinou, R.Asero, M. Ferrer et al. // *Allergy*. 2013. Vol.68, № 1. P. 27–36.
 31. *Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FeRI or anti-IgE autoantibodies* /R.A.Sabroe, P.T.Seed, D.M.Francis et al.// *J. Am. Acad.Dermatol*. 1999. Vol.40.P. 443–450.
 32. *Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity* /P.Gaig, P.Garcia-Ortega, E. Enrique et al.// *J. Invest. Allergol.Clin.Immunol*. 2000. Vol.10. P. 342–345.
 33. *Thyroid autoimmunity in chronic urticarial* /D.Zauli, G.Deleonard, S.Goderaro et al. // *Allergy Asthma Proc*. 2001. Vol.22.P. 93–95.
 34. Kowalski M.L., Woessner K., Sanak M. *Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema* // *J. Allergy Clin.Immunol*. 2015. Vol.136, № 2. P. 245–251.
 35. *Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticarial* /C.E.Grattan, D.M.Francis, N.G.Slater et al.// *Lancet*. 1992. Vol.339(8801). P. 1078–1080.
 36. *A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction?* /N.Wagner, D.Dirk, A.Peveling-Oberhag et al. // *J. Eur. Acad.Dermatol.Venereol*. 2016. Vol.31, № 4. P. 650–655.
 37. *Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study* /K.Weller, E.Ardelean, E.Scholzet et al.// *ActaDerm.Venereol*. 2013. Vol.93, № 2. P. 168–174.
 38. Vonakis B.M., Saini S.S. *New concepts in chronic urticaria*// *Curr.Opin.Immunol*. 2008. Vol.20, № 6. P. 709–716.
 39. *Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper* /M.K.Church, M.Maurer, F.E. Simons et al.// *Allergy*. 2010. Vol.65, № 4. P. 459–466.
 40. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)* /J.Bou-squet, N.Khaltaev, A.A.Cruz et al. // *Allergy*. 2008. Vol.63. Suppl 86: P. 8–160.
 41. *The EAACI/GAILEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update Article in Allergy, January 2018.*
 42. *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticarial* /M.Staevska, T.A.Popov, T.Kralimarkova et al. // *J. Allergy Clin.Immunol*. 2010. Vol.125, № 3. P. 676–682.
 43. *High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study* / F.Siebenhaar, F.Degener, T.Zuberbier et al.// *J. Allergy Clin.Immunol*. 2009. Vol.123, № 3. P. 672–679.
 44. Gimenez-Arnau A., Izquierdo I., Maurer M. *The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg.* // *J. Eur. Acad.Dermatol.Venereol*. 2009. Vol.23, № 9. P. 1088–1091.
 45. *Updosingnonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis* /S.Guillen-Aguinaga, I.Jauregui Presa, E.Aguinaga-Ontosoet et al.// *Br. J.Dermatol*. 2016. Vol.175, № 6. P. 1153–1165.
 46. *Evaluation of cetirizine hydrochloride-based therapeutic strategy for chronic urticarial* /Kazumitsu Sugiura, Satoko Hirai, Tamio Suzuki et al. // *Nagoya J. Med. Sci*. 2008. Vol.70. P. 97–106.
 47. *Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis* /A.S.Nayak, W.E.Berger, C.F.LaForce et al. // *Allergy Asthma Proc*. 2017. Vol.38, № 3. P. 222–230.
 48. Kontou-Fili K., Paleologos G., Herakleous M. *Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl*//*Eur. J.Clin. Pharmacol*. 1989. Vol.36, № 6. P. 617-619.
 49. *Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticarial* /T.Zuberbier, C.Munzberger, U.Haustein et al. // *Dermatology*. 1996. Vol.193, № 4. P. 324–327.
 50. *Cetirizine at 10 mg once daily in the short term and in the intermediate term was found to be effective in completely suppressing urticaria*// *Cochrane*

- Database Syst. Rev. 2014. Nov. Vol.14, № 11. CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2.
51. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticarial / T.Zuberbier, W.Aberer, B.Burtinet et al. // *ActaDerm. Venereol. (Stockh.)*. 1995. Vol.75. P. 147–149.
 52. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings / K.Kontou-Fili, G.Maniatakou, P.Demaka et al. // *J.Am.Acad. Dermatol.* 1991. Vol.24. P. 1090–1093.
 53. Effect of cetirizine on the inflammatory cells in mosquito bites / A.Karppinen, I.Rantala, A.Vaala et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 1996. Vol.26. P. 703–709.
 54. Cetirizine's fundamental anti-allergic properties are crucial to ETAC's success. // *ETAC Science*, 3, 1994.
 55. Behrendt B.G., Ring J. Histamine, antihistamine and atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy*. 1990. Vol.20. (Suppl 4). P. 25–30.
 56. De Vos C. Zyrtec (Cetirizine) – Present EtFutur // *Allerg.Immunol.* 1989. Vol.21(1Suppl). P. 41–43.
 57. Simons K.J., Simons F.E.R. H1-receptor antagonists: pharmacokinetics and clinical pharmacology / In Simons F.E.R., editor: *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease*. New York, Marcel Dekker, 1996. P. 175–213.
 58. Hang L., Cheng L., Hong J. The Clinical Use of Cetirizine in the Treatment of Allergic Rhinitis // *Pharmacology*. 2013. Vol.92. P. 14–25.
 59. Государственный реестр лекарственных средств. Доступ по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
 60. Зайцева С.В. Современные возможности терапии поллиноза у детей. *РМЖ* №6 от 07.03.2012 стр. 314
 61. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticarial / S.Saini, K.E.Rosen, H.J.Hsieh et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2011. Vol.128, № 3. P. 567. U195.
 62. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase / M.Maurer, S.Altrichter, T. Bieber et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2011. Vol.128, № 1. P. 202–209.e205.
 63. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study / S.S.Saini, C.Bindslev-Jensen, M. Maurer et al. // *J. Invest.Dermatol.* 2015. Vol.135, № 1. P. 67–75.
 64. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials / T.Zhao, C.M.Ji, W.J. Yu et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2016. Vol.137, № 6. P. 1742–1750. e1744.
 65. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticarial / M.Metz, S.Altrichter, E.Ardelean et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol.154, № 2. P. 177–180.
 66. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review / K.Kulthanan, P.Chaweekulrat, C.Komoltri et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.Pract.* 2018, Mar–Apr. Vol.6, № 2. P. 586–599.
 67. Doshi D.R., Weinberger M.M. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria // *Pediatr.Dermatol.* 2009. Vol.26, № 4. P. 409–413.
 68. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness / T.Zuberbier, J.Iflander, C.Semmler et al. // *ActaDerm.Venereol.* 1996. Vol.76, № 4. P. 295–297.
 69. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / Vena G.A., Cassano N., Colombo D. et al. // *J. Am. Acad.Dermatol.* 2006. Vol.55, № 4. P. 705–709.
 70. Asero R., Tedeschi A. Usefulness of a Short Course of Oral Prednisone in Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria: A Retrospective Analysis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2010. Vol.20, № 5. P. 386–390
 71. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial / T.Zuberbier, R.Asero, C.Bindslev-Jensen et al. // *Allergy*. 2009. Vol.64, № 10. P. 1427–1443.
 72. Rutkowski K., Grattan C.E.H. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm // *Clin. Exp. Allergy*. 2017. Vol.47, № 6. P. 710–718.
 73. Bangsgaard N., Skov L., Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab // *ActaDerm.Venereol.* 2017. Vol.97, № 4. P. 524–525.
 74. Sand F.L., Thomsen S.F. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients // *J. Allergy (Cairo)*. 2013. Vol. 2013. ■