

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **КРАПИВНИЦА (с отеком Квинке)**

#### **1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

##### **1.1 Код(ы) МКБ–10:**

| <b>МКБ–10</b> |   |
|---------------|---|
| <b>Код</b>    | <b>Название</b>   |
| <b>L50</b>    | <b>Крапивница:</b>  |
| L50.0         | Аллергическая крапивница  |
| L50.1         | Идиопатическая крапивница   |
| L50.2         | Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры |
| L50.3         | Дермографическая крапивница                                       |
| L50.4         | Вибрационная крапивница   |
| L50.5         | Холинергическая крапивница  |
| L50.6         | Контактная крапивница   |
| L50.8         | Другая крапивница   |
| L50.9         | Неуточненная крапивница   |
| T78.3         | Ангионевротический отек   |

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2014 год (пересмотр 2019 г./ пересмотр 2024 г.)

##### **1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

|             |          |   |
|-------------|----------|---|
| <b>РКИ</b>  | <b>—</b> | Рандомизированное клиническое исследование;                                     |
| <b>ХК</b>   | <b>—</b> | Хроническая крапивница;   |
| <b>UAS</b>  | <b>—</b> | Urticaria activity score (индекс активности крапивницы);                        |
| <b>AAS</b>  | <b>—</b> | Тест (angioedema activity score) - оценка активности ангиоотеков;               |
| <b>UCT</b>  | <b>—</b> | Тест (urticaria control test) - определение контроля над симптомами крапивницы; |
| <b>НПВП</b> | <b>—</b> | Нестероидные противовоспалительные препараты;                                   |
| <b>НАО</b>  | <b>—</b> | Брадикинин-опосредованный ангиоотек;  |
| <b>АПФ</b>  | <b>—</b> | Антигиотензин-превращающий фермент;   |
| <b>ОАК</b>  | <b>—</b> | Общий анализ крови;   |
| <b>ОАМ</b>  | <b>—</b> | Общий анализ мочи;  |
| <b>АлАТ</b> | <b>—</b> | Аланинаминотрансфераза;   |
| <b>АсАТ</b> | <b>—</b> | Аспартатаминотрансфераза;   |
| <b>ИФА</b>  | <b>—</b> | Иммуноферментный анализ;  |
| <b>Ig E</b> | <b>—</b> | Иммуноглобулин класса Е;  |
| <b>Ig G</b> | <b>—</b> | Иммуноглобулин класса G;  |

|                    |   |  |
|--------------------|---|--|
| УЗИ                | — | Ультразвуковое исследование;   |
| ФГДС               | — | Фиброгастродуоденоскопия;  |
| АСЛО               | — | Антистрептолизин - О;  |
| ДНК                | — | Дезоксирибонуклеиновая кислота;  |
| анти-<br>FcεRIα At | — | Автоантитела к $\alpha$ -цепям высокоаффинных рецепторов к иммуноглобулину класса E; |
| анти-IgE<br>At     | — | Автоантитела к иммуноглобулину класса E;   |
| ПИФ/DIF            | — | Прямая иммунофлюоресцентная микроскопия / Direct Immunofluorescence Microscopy;      |
| НИФ / IIF          | — | Непрямая иммунофлюоресцентная микроскопия / Indirect Immunofluorescence Microscopy;  |
| СКВ                | — | Системная красная волчанка;  |
| СОЭ                | — | Скорость оседания эритроцитов;   |
| СРБ                | — | C-реактивный белок;  |
| ТПО                | — | Тиреопероксидаза;  |
| ГГТП               | — | гамма - Глутамилтранспептидаза;  |
| ПДЛС               | — | Побочные действия лекарственных средств;   |
| БАД                | — | Биологическая добавка к пище   |
| ЩФ                 | — | Щелочная фосфатаза;  |
| ЛС                 | — | Лекарственные средства;  |
| МНН                | — | Международное непатентованное название;  |
| ГКС                | — | Глюкокортикоиды;   |
| мг                 | — | миллиграмм;  |
| мл                 | — | миллилитр;   |
| п/к                | — | подкожно;  |
| в/в                | — | внутривенно.   |

**1.4 Пользователи клинического протокола:** аллергологи, дерматовенерологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые и дети.

#### 1.6 Шкала уровня доказательности

|          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.   |
| <b>B</b> | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай–контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай–контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответ- |

|          |   |
|----------|---|
|          | ствующую популяцию.   |
| <b>C</b> | Когортное или исследование случай–контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).<br>Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| <b>D</b> | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.   |

## 1.7 Определение [1-7]

Крапивница — это состояние, характеризующееся развитием уртикарных высыпаний, ангионевротического отека или того и другого.

Крапивницу как самостоятельное заболевание необходимо отличать от других медицинских состояний, при которых уртикарная сыпь, ангионевротический отек или оба этих состояния могут возникать как синдром в составе других патологий, например, анафилаксии, аутоиммунных заболеваний, васкулита или брадикинин-опосредованного ангионевротического отека, включая наследственный ангионевротический отек.

## 1.8 Классификация [1-7,8,9]

### *По длительности течения:*

- Острая (менее 6 недель);
- Хроническая (более 6 недель).

При острой крапивнице уртикарии могут возникать ежедневно или с перерывами, общей длительностью существования каждого конкретного элемента (волдыря) обычно не более 24 часов, а также сопровождаться отеками. Весь процесс купируется в течение 6 недель.

При хронической крапивнице процесс продолжается более 6 недель, возможны кратковременные перерывы в высыпаниях, при этом симптоматика обычно наблюдается не менее, чем 2 дня в неделю.

Зачастую симптомы крапивницы отсутствуют при обращении за медицинской помощью, при этом диагноз может быть поставлен на основании анамнестических данных, в том числе по представленным фото- и видеофайлам (с должной идентификацией пациента и источников информации во избежание путаницы).

Ангионевротический отек на фоне уртикарий является составной частью крапивницы, но также может выставляться отдельным диагнозом (код МКБ-10 T78.3) в случаях обращения за скорой и неотложной медицинской помощью, при его рецидивировании без уртикарных элементов, в качестве дополнения к диагнозу «крапивница» для подчеркивания тяжести течения и рисков, с указанием даты отека (при наличии документальных подтверждений – сигнальных листов, выписок из стационаров, консультативных заключений специалистов и

т.п.). Отек Квинке – ангионевротический отек аллергического генеза. Ангиоотеки могут держаться до 72 часов.

*Пример формулировки диагноза:*

*Хроническая спонтанная аллергическая крапивница, обострение. Отек Квинке от 04.05.2024.*

**По клинико-патогенетическим вариантам:**

1. Аллергическая
2. Неаллергическая (с указанием конкретного типа)
3. Идиопатическая
4. Неуточненная

Аллергическая крапивница (L50.0) чаще связана с I типом реакции гиперчувствительности (IgE-опосредованным), но нельзя исключать и другие механизмы (II-IV типы). В частности, иммунные реакции II типа предположительно играют роль в патогенезе холинергической и демографической крапивниц. III тип реакции, или цитотоксический, лежит в основе некоторых видов физической крапивницы, IV тип – крапивницы, обусловленной сопутствующими заболеваниями (при вирусных и бактериальных инфекциях - туберкулез, сифилис, бруцеллез, туляремия и т.п.).

Воздействие физических стимулов и псевдоаллергенов может обуславливать неаллергические (неймунные) или смешанные варианты заболевания (L50.2-50.8).

Идиопатическая крапивница (L50.1) может выставляться при отсутствии доказанного причинно-значимого фактора и генеза заболевания, то есть при отрицательных результатах, рекомендованных лабораторных и провокационных тестов (см. раздел диагностика).

Неуточненная крапивница (L50.9) может выставляться в качестве предварительного диагноза с дальнейшим обследованием.

При наличии сомнений в генезе процесса рекомендуется расценивать его как аллергический, в связи с высокими рисками для жизни пациента при дальнейшем развитии и переходе в анафилактический шок, отек Квинке дыхательных путей и т.п.

**Хроническая крапивница:**

- Спонтанная крапивница, возникающая зачастую вследствие наличия аллергической реакции (аллергическая крапивница), аутоиммунных заболеваний (например, аутоиммунного тиреоидита), инфекционных и паразитарных инвазий, псевдоаллергических реакций (например, побочных действий лекарственных средств) и/или неизвестных факторов.
- Индуцируемая – вызванная определенными физическими раздражителями

| Тип                     | Подтип                             | Патогенетический фактор  |
|-------------------------|------------------------------------|--|
| Индуцируемая крапивница | Холодовая крапивница               | Холодные предметы, холодный воздух, холодные жидкости, холодный ветер                                  |
|                         | Замедленная крапивница от давления | Вертикальное давление  |
|                         | Тепловая крапивница                | Локальное тепло, вызывает появление высыпаний  |
|                         | Солнечная крапивница               | Излучение ультрафиолетового и/или видимого света   |
|                         | Симптоматический дермографизм      | Механическое раздражение кожного покрова   |
|                         | Вибрационный ангиоотек             | Вибрации, например пневматический молоток  |
|                         | Аквагенная крапивница              | Вызванная контактом с водой  |
|                         | Холинергическая крапивница         | Появление волдырей в результате повышения температуры тела и потоотделения                             |
|                         | Контактная крапивница              | В результате контакта с агрессивными веществами, которые предрасполагают пациента к появлению волдырей |

### ***По степени тяжести хронической крапивницы:***

Рекомендуется использовать оценку активности хронической крапивницы и ангиоотеков, в частности, UAS или AAS, что полезно в динамике для мониторинга эффективности медикаментозных и немедикаментозных лечебных и профилактических мероприятий.

### ***Индекс активности хронической крапивницы (UAS)***

| UAS или AAS | UAS или AAS                                | UAS или AAS                                   |
|-------------|--|---|
| 0           | Отсутствуют                                | Отсутствует                                   |
| 1           | Легкие (менее 20 элементов за 24 часа)     | Легкий, не доставляющий беспокойства          |
| 2           | Умеренные (20-50 элементов за 24 часа)     | Умеренный, но не влияющий на сон и активность |
| 3           | Выраженные (более 50 элементов за 24 часа) | Выраженный, приносящий страдание              |

Подсчет ведется по сумме показателя для уртикарий (от 0 до 3) и зуда (от 0 до 3), в итоге за сутки может составить от 0 до 6. Для повышения достоверности рекомендуется оценивать 7-дневный рейтинг активности крапивницы (UAS<sup>7</sup>), который является суммой показателей за 7 дней и может составить от 0 до 42 баллов.

#### *Индекс активности хронической ангиоотеков (AAS)*

| Индекс | Отеки в течение 24 часов  | Параметры  |
|--------|---|--|
| 0-3    | Сколько периодов суток захватывал отек                              | Не было, 00:00 – 08:00, 08:00 – 16:00, 16:00 – 24:00 |
| 0-3    | Насколько выражен был дискомфорт (боль, жжение, сдавливание и т.п.) | Нет, умеренный, средний, тяжелый                     |
| 0-3    | Страдала ли ваша обычная дневная активность во время отека          | Нет, слегка, страдала, активность прекращена         |
| 0-3    | Влиял ли отек на ваш внешний вид                                    | Нет, слегка, умеренно, тяжело                        |
| 0-3    | Как вы в целом оцените тяжесть отека                                | Незначительный, легкий, средний, тяжелый             |

Подсчет ведется по сумме показателя для каждого параметра (от 0 до 3), в итоге за сутки может составить от 0 до 15. Для повышения достоверности рекомендуется оценивать 7-дневный рейтинг активности отеков (AAS<sup>7</sup>), который является суммой показателей за 7 дней и может составить от 0 до 105 баллов.

#### *По фазе заболевания при хронической крапивнице:*

- Обострение
- Ремиссия

*Пример формулировки диагноза:*

*Хроническая спонтанная аллергическая крапивница, обострение. UAS<sup>7</sup> 12, AAS<sup>7</sup> 18*

#### **1.9 Клиническая картина заболевания или состояния [1-7]**

По характеру течения обычная крапивница подразделяется на острую и хроническую.

Под **острой крапивницей** понимают внезапное появление волдырей (каждый из которых существует не более 24 часов) продолжительностью менее 6 недель, вызванное воздействием одного или нескольких провоцирующих факторов.

**Хронической крапивницей** называют состояние, возникающее вследствие известных и неизвестных причин, при котором ежедневно или почти ежедневно, сроком более 6 недель, появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 часов.

Острая крапивница может быть единственным эпизодом в жизни пациента. Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения. Продолжительность хронической спонтанной крапивницы у взрослых и детей значимо не отличается. Сопутствующий ангиоотек ассоциирован с длительностью заболевания.

**Спонтанная крапивница** является наиболее часто встречающейся клинической разновидностью хронической крапивницы. Клинически проявляется волдырями, которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом, реже – жжением. Волдыри могут иметь тенденцию к слиянию в местах наибольшего трения одеждой или частей тела друг о друга (ягодицы, поясничная область, плечи, бедра), сопровождаться местной гипертермией.

На лице элементы могут практически не выступать над уровнем кожи.

В ряде случаев высыпания захватывают практически весь кожный покров и могут сопровождаться повышением температуры тела. Волдыри имеют сначала бледно-розовый цвет за счет локального расширения поверхностной сети кровеносных сосудов дермы, а затем, по мере нарастания отека в соединительной ткани и сдавления сети мелких сосудов, они, часто у детей, могут приобретать фарфорово-белый цвет. При уменьшении выраженности отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Таким образом, для волдыря при крапивнице характерны следующие признаки:

- центральный отек разных размеров, почти всегда окруженный эритемой;
- зуд, иногда ощущение жжения;
- обратимость (волдырь исчезает бесследно в течение 1–24 часов).

Частным случаем крапивницы является **ангиоотек** (более ранние термины: *ангиоэдема, ограниченный ангионевротический отек, гигантская крапивница*). Заболевание характеризуется быстро формирующимся, обычно ограниченным, глубоким отеком кожи или слизистых оболочек. Окраска кожи в области ангиоотека более бледная, кожа плотная на ощупь, в зоне отека напряжена, при нажатии пальцем в области отека вдавление не образуется. Ангиоотек чаще развивается на одном участке кожного покрова, большей частью асимметрично. Важным клиническим симптомом, отличающим ангиоотек от крапивницы, является отсутствие зуда. Пациентов обычно беспокоит чувство распирания, реже – болезненности в области отека. В процесс вовлекаются, преимущественно, хорошо растяжимые ткани, имеющие рыхлую подкожную жировую клетчатку – область век, губ, щек, мошонка, шея, крайняя плоть, реже – конечности, живот, а также слизистые оболочки полости рта, языка, гортани.

При этом клиническая симптоматика бывает обусловлена локализацией отека. При отеке слизистой оболочки носа может быть чихание и затруднение носового дыхания. При поражении губ и языка отмечается резкое асимметричное увеличение их размеров, нарушается речь. При формировании отека в области горлани возникает осиплость голоса, вплоть до афонии, обусловленная отеком голосовых связок, а затем и затруднение дыхания.

Ангиоотек может сохраняться в течение нескольких часов, в некоторых случаях до 72 часов. При рецидивах нередко поражаются те же анатомические локали-

зации. Для ангиоотеков аллергического генеза принято использовать термин «отек Квинке».

Таким образом, ангиоотек характеризуется следующими признаками:

- быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя;
- чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд;
- возможное отсутствие эритемы;
- разрешение в срок до 72 часов.

Ниже приведены клинические разновидности ангионевротических отеков.

| Признак / Симптом                                       | Гистамин-опосредованный   | Лейкотриен-опосредованный        | Клинические особенности  |   |  |
|---|---|----------------------------------|--|---|--|
|   |   |                                  | Брадикинин-опосредованный  |   |  |
|   |   |                                  | HAO  | АПФ-1   | ПАО  |
| Время появления симптомов                               | Минуты  | Часы                             | Часы   | Часы  | Часы   |
| Время до разрешения симптомов                           | Минуты-часы   | Переменная                       | Дни  | Дни   | Дни  |
| Возраст начала (первое начало или проявление)           | Любой   | Любой                            | Часто 1-2 декада (40% к 5 годам)   | Взрослые, пожилые                               | ≥40 лет  |
| Преимущественное расположение ангионевротического отека | Лицо (веки, губы), шея  | Периорбитально, дыхательные пути | Лицо, конечности, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт                     | Лицо, шея, губы, язык, верхние дыхательные пути | Лицо, язык, верхние дыхательные пути чаще всего  |
| Семейный анамнез  | Нет   | Неизвестный                      | да   | Нет   | Нет  |
| Общие триггеры  | Аллергены (IgE); опиоиды (не IgE); может быть идиопатическим/спонтанным | Аспирин, НПВП (ингибиторы ЦОГ-1) | Физические нагрузки или травмы, эмоциональный стресс; инфекционное заболевание; эстроген | Терапия АПФ-1 у восприимчивых пациентов         | Лимфопролиферативное заболевание, аутоантитела к С1INH, препараты (иАПФ, БРА, глиптины, сакубитрил); может быть идиопатическим |

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ: [1-7]**

### **2.1 Диагностические критерии [1-7]:**

#### **Жалобы и анамнез [1-7]**

##### **Жалобы:**

- внезапное появление высыпаний в виде отечных ярко-красного цвета волдырей, возвышающихся над уровнем кожи, сливающихся в крупные бляшки неправильной формы, часть элементов остается ограниченной (при острой крапивнице);
- волдыри (иногда через несколько минут), исчезающие бесследно;
- папулы (при хронической крапивнице);
- внезапное появление ограниченного отека кожи и подкожно-жировой клетчатки (отек Квинке);
- внезапное появление зуда, жжения, озноба или чувства жара, удушья;
- нарушение общего состояния: лихорадка (крапивная лихорадка);
- охриплость голоса, одышка;
- невротические реакции, диспепсии.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на описание пациентом элементов (вид, размер, локализация элементов, скорость их появления, одновременно или поэтапно, длительность сохранения элементов, склонность к слиянию, наличие зуда, боли и т.д.); на наличие и/или отсутствие ангиоотеков и их локализацию; начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы. Следует также учитывать эффективность антигистаминных средств системного действия; характер и эффективность предшествующего лечения. Обращают внимание на цикличность появления элементов (время суток, связь с менструальным циклом и т.п.); связь обострения со стрессом; с приемом ацетилсалicyловой кислоты, и/или НПВП, или ингибиторов АПФ, или других лекарственных средств. Выясняют наличие других аллергических заболеваний, в том числе крапивницы в личном и семейном анамнезе; наличие физических стимулов обострения крапивницы; выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических, стоматологических или косметологических вмешательств, переливания крови и ее компонентов, выезд или проживание в регионах с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещение пунктов общественного питания; связь обострений с приемом пищи; профессиональная деятельность, хобби; результаты ранее проведенного обследования и лечения.

#### **Физикальное обследование [1-7]**

Диагностика крапивницы основывается на обнаружении уртикарий и/или ангиоотеков.

##### **Эфемерные экссудативные бесполосные элементы/волдыри:**

- отечные, плотные, ярко-розового цвета;
- приподнимающиеся над уровнем кожи;
- различных размеров (диаметром от 0,5 до 10-15 см);

- различных очертаний (округлых, крупнофестончатых и др.);
- нередко с зоной побледнения в центре.

*Ангионевротический отек (отек Квинке):*

- слизистых оболочек (язык, горло, конъюнктивы глаз, носоглотка), лица (губы, щеки, веки и др.) и/или половых органов;
- кожа и слизистые становятся плотноэластической консистенции, белого, реже розового цвета, отсутствием субъективных ощущений.

Измерение артериального давления, ЧСС, измерение температуры тела, определение размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, аускультация легких, сердца, пальпаторное исследование брюшной полости могут выявить симптомы заболеваний, вероятно связанных с развитием и сохранением симптомов крапивницы. При наличии показаний для выявления сопутствующих заболеваний и очагов хронической инфекции, тяжелого и неконтролируемого течения заболевания следует провести соответствующее обследование.

**Лабораторные и инструментальные исследования [1-7,10-22]:**

**Лабораторные исследования [1-7,10-19]**

При *острой крапивнице* развернутое лабораторное и инструментальное обследование не рекомендуется с целью ограничения неоправданных диагностических мероприятий.

Обоснованием для обследования может стать четкое указание пациентом на вероятный этиологический фактор с целью профилактики рецидивов и снижения рисков для жизни (например, выявление специфических IgE к отдельным пищевым продуктам, домашним животным, насекомым и т.п.) при наличии, доступности, подтвержденной эффективности и безопасности конкретных тестов. Кожные аллергопробы, провокационные тесты, а также лабораторная аллергodiагностика должны выполняться после выздоровления и окончания периода выведения препаратов (в зависимости от вида препарата и пробы).

Обследование при острой крапивнице относится к *дополнительным* методам диагностики.

При *хронической крапивнице*, напротив, диагностика рекомендуется безотлагательно, после постановки диагноза.

| №   | Наименование исследования   |
|---|---|
| <b>Основные методы исследования</b>       |   |
| 1   | Общий развернутый анализ крови (включая подсчет эозинофилов)  |
| 2   | СРБ количественный  |
| 3   | Общий IgE   |
| <b>Дополнительные методы исследования</b> |   |
| 1   | Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин и фракции, белок и фракции, глюкоза, панкреатическая амилаза) |

|   |   |
|---|---|
| 2 | Маркеры инфекций и паразитарных инвазий ( <i>Helicobacter pylori</i> , лямблии, аскариды, описторхоз, остицы и т.п.)                                |
| 3 | Специфическая лабораторная аллергодиагностика – ИФА или иммуноблоттинг с аллергенами*   |
| 4 | Определение аутоантител – антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, ревматоидного фактора, АСЛО, одно- и двухцепочной ДНК, антинуклеарных антител |
| 5 | Исследование компонентов комплемента (C3, C4, ингибитора C1-эстеразы)**   |
| 6 | D-димер, коагулограмма, XII фактор свертывания крови**  |
| 7 | Маркеры вирусных гепатитов**  |
| 8 | Эозинофильный катионный белок (ECP)   |

Примечание:

\* - отмечается, что в 20-40% случаев аллергической крапивницы выявляется связь с аллергической патологией верхних дыхательных путей, что обуславливает необходимость исследования не только на пищевые, но и ингаляционные аллергены. Показана пациентам как с повышенным, так и с нормальным уровнем общего IgE (в связи с возможностью жизнеугрожающих аллергических реакций даже при нормальном уровне IgE). Данный тип обследования возможен даже при отсутствии ремиссии хронической крапивницы, без зависимости от сезона, на фоне приема противоаллергических средств (если нет противопоказаний у конкретного метода). При наличии анамнестических указаний на определенные аллергены (группу аллергенов) рекомендуется выборочное тестирование. При отсутствии четких анамнестических указаний на определенную группу аллергенов, наличие сопутствующей патологии дыхательных путей, частые обострения, тяжелое течение, оптимальными являются современные комплексные методы лабораторной аллергодиагностики.

\*\* - При персистировании уртикарных элементов более 24 часов (подозрение на уртикарный васкулит), наличие отеков (особенно отеки без уртикарных высыпаний).

Для большинства подтипов хронической индуцированной крапивницы разработаны стандартизованные провокационные тесты [10-12], в частности температурные тесты, дермографические, эргометрия с контролем пульса, водные провокационные тесты и т.п. Данные тесты применяются как у взрослых, так и у детей (с определенными ограничениями, характерными для каждого теста [13-17].

В некоторых случаях, несмотря на полноценное обследование причины острой и хронической крапивницы остаются неизвестными (хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница). Возможными механизмами генеза являются:

- Действие аутоантител (IgG) на высокоаффинные IgE рецепторы (FcεRI) или на IgE на поверхности тучных клеток и базофилов, вызывая так называемую аутоиммунную крапивницу [18].
- Активация факторов свертывания крови, с повышением уровня Д-димера в плазме [18,19].

Лабораторное обследование при крапивнице у детей в целом не отличается от такового у взрослых; проводится с учетом возрастных особенностей и возможных сопутствующих заболеваний.

## **Инструментальные и иные исследования [1-7,19-21]:**

Дополнительно для диагностики крапивницы можно использовать:

|  |   |
|--|---|
| Кожные и провоцирующие пробы с аллергенами | Для выявления триггера ( <i>выполняются аллергологом только в период полной ремиссии, вне приема противоаллергических средств, в соответствие со стандартом оказания аллергологический и иммунологической помощи</i> ).<br>Возможно проведение аллергологом внутрикожного теста с аутосывороткой (теста с аутологичной сывороткой) пациентам с хронической крапивницей с целью определения признаков наличия функциональных аутоантител IgG против высокояффинного IgE рецептора (FcεRIα) или IgE [19]. Достоверность данного теста продолжает изучаться, в педиатрической практике он не рекомендован. |
| Дерматоскопия                              | Для проведения дифференциальной диагностики в трудных случаях (нерегулярная сеть линейных сосудов, которые соответствуют скоротечно расширенным, горизонтально ориентированным дермальным капиллярам. Возможно наличие расширенных точечных сосудов. Сосуды могут окружать центральную бесструктурную зону – область отека. При надавливании dermatoskopом сосуды исчезают).  |
| Биопсия кожи                               | При атипичных высыпаниях, с целью дифференциальной диагностики. УЗИ внутренних органов – для исключения функциональных и органических изменений органов брюшной полости.  |

Кроме того, для мониторинга эффективности менеджмента крапивницы и ангиоотеков рекомендуется рассмотреть использование валидированных инструментов (шкал и опросников) пациентам с хронической крапивницей (см. приложение 1).

## **Показания для консультации специалистов [1-6]**

- консультация ревматолога – с целью проведения дифференциальной диагностики;
- консультация эндокринолога – с целью проведения дифференциальной диагностики;
- консультация онколога – с целью проведения дифференциальной диагностики;
- консультация гастроэнтеролога – с целью проведения дифференциальной диагностики.

*Комментарий: ведение пациентов с острой крапивницей и в стандартных случаях хронической крапивницы при достижении контроля над заболеванием может осуществляться врачом-педиатром/ врачом-терапевтом (в случае их отсутствия - врачом общей практики (семейным врачом)).*

## 2.2 Диагностический алгоритм [1-6]: см. приложение 2.

## 2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-6]

Проведение дифференциальной диагностики проводится с заболеваниями, имеющими сходные клинические симптомы, с целью своевременного установления диагноза и назначения адекватной терапии.

| <b>Диагноз</b>                  | <b>Обоснование для дифференциальной диагностики</b>      | <b>Обследования</b>   | <b>Критерии исключения диагноза</b>  |
|---------------------------------|--|---|--|
| Уртикарный васкулит             | Волдыри различной величины на различных участках кожи.   | 1) Биопсия кожи;<br>2) Определение уровня анти-нуклеарных антител, компонентов комплемента (уровни С1q, С3, С4 и СН <sub>50</sub> ) и криоглобулинов в крови. | Сыпь обычно сохраняется более 1-3 суток. Больные чаще жалуются на боль, чем на зуд.<br>Нарушение общего состояния: артраптез, боли в животе, повышение температуры тела.<br>Типичные гистологические признаки УВ: повреждение и набухание эндотелиальных клеток, разрушение или окклюзия сосудистой стенки; выход эритроцитов из сосудистого русла в окружающие ткани (экстравазация), лейкоклазия или кариорексис (дезинтеграция ядер зернистых лейкоцитов, приводящая к образованию ядерной «пыли»), отложение фиброна в и вокруг сосудов, фибринOIDНЫЙ некроз венул; периваскулярная инфильтрация, состоящая в основном из нейтрофилов, хотя в «старых» высыпаниях могут доминировать лейкоциты и эозинофилы.<br>Повышение СОЭ, изменение соотношения иммуноглобулинов, гипокомплémentемия. |
| Герпетiformный дерматит Дюринга | Волдыри на различных участках кожи.                      | 1) ПИФ / DIF<br>2) Биопсия кожи;<br>3) Цитология;<br>4) Серология   | Клиника: чаще полиморфная сыпь. Помимо уртикарных элементов наблюдаются пузырные, папулезные элементы, мелкие, группированные, «герпетiformные» пузыри, множество экскориаций. Чаще сгибательные поверхности конечностей, выражена «герпетiformная» группировка сыпи. Сильный зуд в местах высыпаний.<br>ПИФ / DIF: отложение Ig G и + С3-комплента на базальной мембране.<br>Патологоанатомическое исследование: субэпителиальный пузырь, акантолиза нет.<br>Цитология: нейтрофилы, многочисленные эозинофилы.<br>Серология: антитела IgA к тканевой / эпидермальной трансглутаминазе.  |
| Буллезный пемфигоид Левера      | Волдыри, которые могут предшествовать появлению пузырей. | 1) ПИФ / DIF;<br>2) Биопсия кожи;<br>3) Цитология;<br>4) Серология  | Клиника: напряженные пузыри с плотной покрышкой, эрозии склонные к эпителизации, не увеличиваются в размерах, часто кровоточат. Симптом Никольского на видимо неизмененной коже отрицательный.   |

|                                    |   |   |  |
|------------------------------------|---|---|--|
|                                    |   |   | <p>ПИФ / DIF: отложение Ig G и + С3-комплемента на базальной мембране.</p> <p>Патологоанатомическое исследование: субэпителиальный пузырь, акантолиза нет.</p> <p>Цитология: нейтрофилы, многочисленные эозинофилы, отсутствие акантолитических клеток.</p> <p>Серология: антитела IgG к белкам (BP180, BP130) базальной мембранны.</p>  |
| Многоформная экссудативная эритема | Волдыри различной величины на различных участках кожи.    | 1) ПИФ / DIF;<br>2) Биопсия кожи;<br>3) Цитология;<br>4) Серология. | <p>Клиника: Дистальные разгибательные зоны конечностей. Чаще полиморфная сыпь в виде округлых отечных двухконтурных эритем, в центре которых могут формироваться папулы и напряженные пузыри (фигуры кокард, мишени). Поражение слизистых оболочек (слизистой губ и щек, слизистой глаз и половых органов) наблюдаются у 70 % пациентов.</p> <p>Беспокоит жжение, зуд, может повышаться температура.</p> <p>При ознакомлении с анамнезом необходимо уточнить взаимосвязь с герпетической или микоплазменной инфекцией или приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, НПВП, тетрациклин (таблетки), бензилпенициллин и др.).</p> <p>ПИФ / DIF: отложение Ig M + С3-комплемента, фибрина на базальной мембране.</p> <p>Патологоанатомическое исследование: акантолиза нет. Пузырь залегает субэпидермально. Выражено воспаление в дерме: признаки дезорганизации эндотелия, периваскулярный инфильтрат, отек сочкового слоя дермы. Серология: редко антитела против базальной мембрани Ig M</p> |
| Боррелиоз (болезнь Лайма)          | При манифестации в виде хронической мигрирующей эритемой. | 1) ПЦР  | <p>На раннем этапе боррелиоз можно заподозрить по таким критериям: недавний укус клеща; мигрирующая эритема на месте укуса (в дальнейшем — и в других частях тела человека); наличие гриппоподобных симптомов.</p> <p>ПЦР - позволяет обнаружить ДНК возбудителей боррелиоза в образцах кожи, мочи, крови или спинномозговой жидкости.</p>   |
| Пигментная крапивница              | Волдыри на различных участках кожи.                       | 1) Биопсия кожи   | <p>Клиника: характеризуется красно-коричневыми пятнами и папулами, при потирании которых формируется волдырь (положительный симптом Унны-Дарье). У некоторых пациентов также наблюдается уртикарный дермографизм на внешне неизмененной коже.</p> <p>Системные проявления обычно характеризуются зудом, уртикарными элементами (отеком и покраснением кожных высыпаний пигментной крапивницы), эпизодами внезапного покраснения лица и верхней части туловища, тахикардией, рвотой, обмороками и шоком. Подобные симптомы могут провоцироваться применением контрастными средствами, опиоидов, общей анестезией и укусами перепончатокрылых насекомых.</p> <p>Диагноз МЦ основан на определении опухолевых ТК с помощью морфологического, иммуногистохимического, иммунофенотипического и/или гене-</p>  |

|                                       |   |   |   |
|---------------------------------------|---|---|---|
|                                       |   |   | <p>тического методов.</p> <p>При кожной форме мастоцитоза: патологическая инфильтрация дермы ТК и отсутствием признаков системного заболевания.</p>   |
| Т-клеточная лимфома кожи              | На ранних стадиях возможно появление ангиотеков.                  | 1) Биопсия кожи;<br>2) Иммуногистохимические исследования;<br>3) Иммунофенотипирование.   | Нередко манифестирует распространенным кожным зудом. На ранних стадиях заболевания кожные инфильтраты, разрешающиеся в течение 24–48 часов и сопровождающиеся зудом, иногда ангиотеком, могут интерпретироваться как крапивница. Лабораторное подтверждение диагноза проводится с помощью морфологического, иммуногистохимического, иммунофенотипического методов.  |
| Фиксированные лекарственные высыпания | Возникновение волдырей на разных этапах развития.                 | -   | Характеризуются возникновением высыпаний с одной и той же локализацией при повторном применении причинно-значимого ЛС. Причинами фиксированных высыпаний могут быть НПВП, сульфаниламиды и другие препараты. Кожные элементы при фиксированных лекарственных высыпаниях на разных этапах могут напоминать уртикарные. Высыпания сопровождаются зудом и жжением и способны персистировать до трех недель. При дифференциальной диагностике ведущее значение отводится сбору фармакологического анамнеза и тщательному физикальному обследованию.   |
| Полиморфные высыпания беременных      | зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных                     | -   | Полиморфные высыпания беременных характеризуются возникновением на коже интенсивно зудящих отечных эритематозных папул и бляшек. Высыпания чаще возникают у первородящих в третьем триместре беременности и разрешаются на 7–10-е сутки после родов. Высыпания преимущественно локализуются в области живота, бедер и ягодиц, часто – в области стрий.  |
| Системная красная волчанка (СКВ)      | Уртикарные и уртикароподобные высыпания часто встречаются при СКВ | 1) Определение антинуклеарных антител, антинуклеарного фактора, <u>антител к ДНК</u> ;<br>2) <u>ОАК</u> ;<br>3) Микроскопия мазка крови;<br>4) С – реактивный белок | ХСК может быть одним из первых симптомов СКВ и на десять лет предшествовать ее манифестации. Считается, что ХСК может указывать на тяжелое течение и неблагоприятный прогноз СКВ. Длительная непрерывная или волнообразная лихорадка в сочетании с суставным синдромом, общим недомоганием, умеренной лейкопенией и кожным процессом должны вызывать подозрения о СКВ. В ОАК: снижение уровней <u>эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов</u> ; повышенное СОЭ. При микроскопии мазка крови: измененные нейтрофилы - разновидность лейкоцитов. <u>С-реактивный белок</u> (повышение уровня). |
| Автоиммунный прогестероновый дерматит | Нередко высыпания представлены уртикарными элементами.            |   | Автоиммунный прогестероновый дерматит встречается редко и характеризуется полиморфными высыпаниями, которые возобновляются циклически каждый месяц в лютеиновую фазу менструального цикла и спонтанно разрешаются во время менструации. Обострение заболевания может наблюдаться при использовании оральных контрацептивов, содержащих прогестерон.   |
| Ретику-                               | У некоторых   | 1) Биопсия ко-  | Возникает у женщин среднего возраста и отличает-  |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| лярный эритематозный муциноз                | пациентов наблюдаются уртикароподобные пятна и папулы. | жи   | ся возникновением эритематозных пятен, узелков и бляшек, располагающихся в виде сетчатых фигур. При гистологическом исследовании биоптата кожи наблюдаются периваскулярные и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты и отложения муцина между коллагеновыми волокнами в сосочковой части дермы и верхних слоях сетчатой части дермы.   |
| <b>Аутовоспалительные заболевания (АВЗ)</b> |  |  |  |
| Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS)   | Волдыри на различных участках кожи                     |  | CAPS представляют собой группу редких врожденных АВЗ, которая включает в себя: семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (familial cold autoinflammatory syndrome/familial cold urticaria – FCAS/FCU); синдром Макла – Уэллса (Muckle – Wells syndrome – MWS); хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease – CINCA/NOMID).<br>Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом, как правило, на первом году жизни, рецидивирующими или персистирующими лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов от артрита до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также (для MWS и CINCA/NOMID) поражением центральной и периферической нервной системы. Основным осложнением является амилоидоз, развивающийся вследствие хронического воспаления, который нередко является причиной гибели пациентов.<br>Для всех трех синдромов характерны сохраняющиеся кожные высыпания на протяжении всей жизни. |
| Синдром Шнитцлер (СШ)                       | Волдыри на различных участках                          | 1) ОАК;<br>2) Маркеры системного воспаления (СОЭ, СРБ, SAA). | Характеризуется рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммопатией, ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития АА-амилоидоза и лимфопролиферативных заболеваний. Кожные уртикарные высыпания обычно являются первым и основным симптомом болезни, локализуются на туловище, конечностях, ладонях и подошвах, в области головы и шеи, сохраняются в течение 12–24 часов, могут исчезать или сохраняться постоянно. К проявлениям системного воспаления при данном заболевании относятся также рецидивирующая лихорадка, боли в костях, мышцах, артрит/артралгии, лимфаденопатия, гепато- или спленомегалия, повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA).   |
| Острый фебрильный нейтрофильный             | Бляшки, болезненные отечные узлы                       | 1) ОАК;<br>2) Маркеры системного воспаления (СОЭ, СРБ,       | Характеризуется лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и кожными высыпаниями в виде болезненных отечных узлов или папул красно-фиолетового цвета. При слиянии элементов образуются бляшки неправильной формы с четкими   |

|  |                        |       |   |
|--|------------------------|-------|---|
| дерматоз<br>(синдром Свита).   |                        | SAA). | <p>границами. При разрешении кожа в центре элементов приобретает нормальный вид, и высыпания приобретают кольцевидную или дугообразную форму. Появлению высыпаний предшествуют лихорадка до 39–40 °C, недомогание. Динамика высыпаний характеризуется ухудшением высыпаний в течение нескольких недель с постепенным разрешением элементов. В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз более 10000/мм<sup>3</sup>, увеличение количества нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ.</p>   |
| <b>Дифференциальная диагностика крапивницы в детском возрасте</b>  |                        |       |   |
|  |                        |       | <p>Дифференциальная диагностика крапивницы у детей нередко вызывает затруднения. У детей боль и жжение не являются типичными симптомами при крапивнице, однако могут присутствовать при выраженной клинической картине, когда имеют место интенсивный отек мягких тканей, периваскулярный инфильтрат в местах уртикарных элементов. При этом высыпания, напротив, могут не отлияться красным или розовым оттенком, а иметь более бледный цвет за счет сдавления сосудов дермы. Иногда при острой крапивнице имеет место отек мягких тканей вокруг суставов, появление которого обусловлено наличием вокруг сустава выраженных уртикарных сливных элементов. В таких случаях может отмечаться болезненность мягких тканей при пальпации без ограничения объема пассивных движений.</p>   |
| Экзантема<br>(ЕCHO-<br>вирусы,<br>вирусы<br>Коксаки,<br>парвови-<br>русная<br>инфекция,<br>лекар-<br>ственно<br>индуциро-<br>ванная) | Уртикарные<br>элементы |       | <p>Характеризуется эритематозной пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью, исчезающей при надавливании, не сопровождающейся зудом. Появляется, как правило, после 3 суток лихорадки, распространяясь с кожи в области шеи и вокруг ушей постепенно по всему телу.</p> <p>При парвовирусной инфекции отмечается пятнистая, пятнисто-папулезная, «кружевная» эритематозная сыпь, не сопровождающаяся зудом, распространяющаяся на лицо, конечности и туловище. Отличительный признак — симптом «нашлепанных щек».</p> <p>Многие лекарственные препараты способствуют развитию так называемой лекарственной экзантемы, которую иногда принимают за крапивницу. В педиатрической практике наиболее часто врач имеет дело с «результатом» лечения некоторых заболеваний, чаще — вирусных инфекций антибактериальными препаратами. Точный учет времени появления высыпаний при сборе анамнеза — основа дифференциальной диагностики лекарственной экзантемы: высыпания появляются, как правило, на 6–10-й день от начала терапии, а иногда и гораздо позже — на 3–4-й неделе. Наиболее часто лекарственную экзантему у детей можно наблюдать при инфекционном мононуклеозе, в терапии которого необоснованно используются противомикробные препараты системного действия (в т.ч., беталактамные антибактериальные препараты: пенициллины).</p> |

### **3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1-7, 23 – 43]:**

#### ***Цели лечения: [1-7]***

Целью терапии острой крапивницы является полное выздоровление.

Целью терапии хронической крапивницы является достижение полного контроля над симптомами.

#### ***Основные принципы и цели лечения крапивницы: [1-7]***

- Поиск, элиминация и устранение этиологических факторов и триггеров;
- индукция толерантности, снижение активности заболевания;
- использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиаторов тучных клеток и/или воздействия медиаторов тучных клеток.

#### **3.1 Немедикаментозное лечение [1–7]:**

##### ***3.1.1 Элиминация и устранение причин возникновения [1-7, 23-26]:***

- Поиск и доказательство причастности подозреваемой причины и триггера сложен, ремиссия крапивницы после их устраниния может быть спонтанной и не вследствие проведенных мероприятий.
- Рекомендуется исключение подтвержденных или строгое ограничение возможных этиологических факторов и триггеров, в число которых могут входить бытовая химия, косметика, контакт с домашними животными, шерстью, пылью, растительностью, лекарственные препараты (или БАДы), профессиональными факторами риска, инсоляция, переохлаждение или перегревание, водные процедуры и т.д.
- Обеспечение проведения элиминационных мероприятий против ингаляционных аллергенов проводится в зависимости от их вида и согласно протоколам диагностики и лечения «Аллергический ринит», «Бронхиальная астма».
- *Лекарственные препараты и терапия инфекционных воспалительных заболеваний*
- Подозреваемые лекарственные препараты должны быть исключены и/или заменены на медикаменты других групп. Лекарственные средства могут быть причиной и/или провоцирующим фактором, например, иАПФ, НПВП.
- Необходимость терапии хронических очагов инфекции при крапивнице и выявленной паразитарной инвазии определяется в каждом конкретном случае индивидуально.

#### ***Физические факторы:***

- Всем пациентам с крапивницей следует избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т. п. пациентам с тепловой крапивницей и крапивницей, индуцированной физической нагрузкой.

- Пациентам с крапивницей в случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы рекомендуется отказаться от тесной одежды, от переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов в случае отеков стоп с целью исключения триггера и уменьшения проявлений крапивницы.
- Пациентам с крапивницей при солнечной крапивнице следует избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать местные фотозащитные средства с SPF 50+, носить закрытую одежду и широкополые шляпы для исключения действия триггера и уменьшения проявлений крапивницы.

*Диета:*

- Специальной универсальной диеты для пациентов с крапивницей нет. Базовое питание подбирается индивидуально с учетом переносимости продуктов. Больным хронической крапивницей рекомендуется ведение дневника с обязательной ежедневной регистрацией симптомов крапивницы (индекс зуда, высыпаний, наличие и локализация ангиоотеков).
- Рекомендуется в случае доказанной пищевой аллергии всем пациентам с крапивницей избегать употребления в пищу этиологически значимых продуктов с лечебной и профилактической целью (УД – В).
- Диагноз пищевой аллергии не может основываться на анамнезе, не соответствующем пищевой гиперчувствительности. Никакой диагностический тест (кожный, специфические IgE в сыворотке и др.) не имеет самостоятельного значения и должен интерпретироваться во взаимосвязи с анамнезом. Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению через 24–48 ч. Пациентам с ежедневной или почти ежедневной крапивницей рекомендуется соблюдение гипоаллергенной диеты.
- Даже в случае псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты может начаться только через несколько недель.
- Примерно половина больных хронической крапивницей, соблюдавших диету с низким содержанием гистаминолибераторов, через 6 мес. возвращаются к обычному питанию. При наступлении ремиссии или клиническом улучшении течения хронической крапивницы, возможно расширение диеты и введение нового продукта каждые 3 дня.
- Для принятия решения об элиминации того или иного продукта необходим корректный диагноз, также оценка риск-польза. Диеты с выраженным ограничениями могут вести к недостаточности питания.
- Длительные ограничительные диеты при хронической спонтанной крапивнице не рекомендованы из-за низкого уровня доказательств их эффективности.

### **3.1.2 Индукция толерантности**

Не рекомендуется рутинное применение методов индукции толерантности пациентам с крапивницей вследствие низкой приверженности к методу, необходимости постоянного воздействия триггера для сохранения стойкого эффекта.

Возможна у мотивированных пациентов при холодовой, холинергической, солнечной крапивницах. Эффект сохраняется недолго, поэтому требуется длительное воздействие триггерного фактора. Процедура заключается в повторяющемся воздействии стимула на кожу пациента до достижения её рефрактерности.

### **3.2 Медикаментозное лечение крапивницы и ангионевротического отека:**

Рекомендуемые в настоящее время варианты лечения крапивницы направлены на воздействие на медиаторы тучных клеток, такие как гистамин. Общая цель всех этих симптоматических методов лечения — помочь пациентам избавиться от признаков и симптомов до тех пор, пока крапивница не достигнет спонтанной ремиссии. Для достижения этой цели фармакологическое лечение должно быть непрерывным до тех пор, пока оно не перестанет быть необходимым.

#### ***Антигистаминные препараты [1-7, 23, 27-30]***

Антигистаминные средства действуют как обратный агонист H1-рецепторов, стабилизируя их в неактивном состоянии.

H1 - антигистаминные препараты 2-го поколения рекомендуются в качестве лечения первой линии при всех типах крапивницы (УД – А).

Преимущественными характеристиками H1 - антигистаминных препаратов 2-го поколения являются: селективное воздействие на H1- рецепторы, быстрое наступление клинического эффекта, эффективность в течение 24 ч и более, отсутствие тахифилаксии (привыкания), высокий уровень безопасности, отсутствие седативного эффекта.

H1 - антигистаминные препараты 1-го поколения рекомендуются в качестве лечения острой крапивницы и ангиоотеков (УД – А), особенно в раннем детском возрасте (до 6 месяцев).

Ряд препаратов, являющихся очищенными метаболитами, отличаются также отсутствием клинически значимых взаимодействий с пищей, другими лекарственными препаратами, отсутствием кардиотоксичности; они не являются субстратами транспортных белков и не взаимодействуют с системой цитохромов P4503A (CYP3A).

Отдельные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции.

#### ***Кортикоиды [1-7, 23]***

Пациентам с острой крапивницей или обострением хронической, а особенно с наличием ангионевротического отека, в случае отсутствия эффекта от антигистаминных средств 1 поколения возможно назначение глюкокортикоидов с целью купирования острых проявлений минимальным необходимым курсом (УД – С).

Дозировка по преднизолону 30-120 мг парентерально или 20-50 мг перорально

у взрослых и в дозировке 1-2 мг/кг в сутки парентерально у детей. Может применяться дексаметазон или метилпреднизолон.

Длительность курса – минимально необходимая для стабилизации состояния, не более 10 дней у взрослых и 7 дней у детей. Постепенной отмены глюкокортикоидов при коротком курсе терапии не требуется.

Рекомендуется пациентам с острой крапивницей и/или ангиоотеком в случае отсутствия эффекта от терапии антигистаминными средствами системного действия с целью купирования острых проявлений минимальным необходимым курсом (УД-С).

Для купирования острого эпизода коротким курсом (у взрослых до 10 дней, у детей – до 7 суток).

## Терапия острой крапивницы и ангиотека

Основные лекарственные средства:

| <b>Фармакотерапевтическая группа</b>           | <b>МНН ЛС</b> | <b>Способ применения</b>   | <b>Рекомендации с указанием УД</b> |
|--|---------------|--|------------------------------------|
| Антигистаминные H1 блокаторы второго поколения | Лоратадин     | 10 мг.<br>Детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела 30 кг и менее по 5 мг 1 раз в сутки, при массе тела более 30 кг – 10 мг 1 раз в сутки.<br>Взрослым и подросткам старше 12 лет по 10 мг 1 раз в сутки.   | A                                  |
| <b>Или</b>                                     |               |  |                                    |
|  | Цетиризин     | 10 мг; 5 мг/5 мл; 10 мг/1 мл.<br>Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 2,5 мг 1 раз в сутки;<br>Детям в возрасте от 1 года до 2 лет по 2,5 мг 2 раза в сутки;<br>Детям в возрасте от 2 до 6 лет по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки;<br>Взрослым и детям старше 6 лет по 5-10 мг 1 раз в сутки. |                                    |
| <b>Или</b>                                     |               |  |                                    |
|  | Левоцетиризин | 5 мг; 5 мг/1 мл; 2,5 мг/5 мл.<br>Детям в возрасте от 2 до 6 лет по 1,25 мг 2 раза в сутки;<br>Взрослым и детям старше 6 лет по 5 мг 1 раз в сутки.   |                                    |
| <b>Или</b>                                     |               |  |                                    |
|  | Дезлоратадин  | 2,5 мг/5 мл; 5 мг.<br>Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 1 мг 1 раз в сутки;<br>Детям в возрасте с 1 года до 5 лет – по 1,25 мг 1 раз в сутки;<br>Детям в возрасте от 6 до 11 лет по 2,5 мг 1 раз в сутки.   |                                    |

|  |              |   |   |
|--|--------------|---|---|
|  |              | <p>сутки;<br/>Взрослым и подросткам от 12 лет по 5 мг 1 раз в сутки.</p> <p>Или</p>   |   |
|  | Фексофенадин | <p>180 мг; 6 мг/ мл.<br/>Взрослые и дети старше 12 лет по 180 мг.</p> <p>Или</p>  |   |
|  | Биластин     | <p>10, 20 мг; 2,5 мг/мл.<br/>Взрослым и детям старше 12 лет 10-20 мг – 1 раз/сутки.</p> <p>Или</p>  |   |
|  | Эбастин      | <p>10 мг; 1 мг/мл.<br/>Взрослым и детям старше 12 лет 10-20 мг – 1 раз/сутки.</p> <p>Или</p>  |   |
|  | Рупатадин    | <p>10 мг.<br/>Взрослым и детям старше 12 лет 10 мг – 1 раз/сутки.</p>   |   |
| Антигистаминные H1 блокаторы первого поколения | Хлорпиримин  | <p>25 мг; 20 мг / мл.<br/>Дети 3–6 лет: 12,5 мг 2 раза в сутки. Суточная доза — 25 мг.<br/>Дети 6–14 лет: 12,5 мг 2–3 раза в сутки. Суточная доза — 25–37,5 мг.<br/>Дети старше 14 лет и взрослые: 25 мг 3–4 раза в день. Суточная доза — 75–100 мг.<br/>В/в применяется только в острых тяжелых случаях под контролем врача.<br/>Взрослым: рекомендуемая суточная доза - 1-2 мл (содержимое 1-2 ампул) в/м.<br/>Детям: рекомендуемые начальные дозы:<br/>детям в возрасте 1-12 месяцев - 5 мг (0,25 мл – 1/4 ампулы) в/м.<br/>детям в возрасте 1 -6 лет - 10 мг (0,5 мл – 1/2 ампулы) в/м.<br/>детям в возрасте 6-14 лет - 10-20 мг (0,5-1 мл – 1/2 - 1 ампула) в/м.<br/>Дозу можно осторожно повышать в зависимости от реакции пациента и наблюдаемых побочных эффектов. Суточная доза никогда не должна превышать 2 мг/кг массы тела.</p> <p>Или</p> | C |
|  | Хифенадин*   | <p>25, 50 мг; 10мг/мл<br/>взрослым — по 25–50 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза — 200 мг);<br/>детям от 2 до 3 лет — по 5 мг 2–3 раза в сутки, от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза в сутки, от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки, старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в сутки.<br/>Взрослым в/м по 2 мл (20 мг) 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз в день в течение 3 дней. Общая продолжительность лечения - 8 дней.</p>   |   |

|  |                  |   |   |
|--|------------------|---|---|
|  |                  | Максимальная разовая доза - 20 мг; максимальная суточная доза - 40 мг.  |   |
|  |                  | Или   |   |
|  | Клемастин        | <p>1 мг; 2,0 мл.<br/>с возраста 1 год – в/м, с возраста 18 лет – в/м или в/в.<br/>В/в введение инъекций следует проводить медленно, в течение более 2–3 мин.</p> <p>Детям: внутримышечно по 25 мкг/кг/сут, разделяя на 2 инъекции.</p> <p>Внутрь взрослым и детям после 12 лет — 1 мг 2 раза в сутки, при необходимости до 6 мг в сутки; детям в возрасте 6–12 лет — 0,5–1 мг 2 раза в сутки.</p> |   |
|  |                  | Или   |   |
|  | Диметинден       | <p>1 мг /мл.</p> <p>Режим дозирования пациентам от 1 мес. до 12 лет из расчета 2 капли на 1 кг массы тела ребенка или 0,1 мг/кг разделить на 3 приема).</p>   |   |
| Системные ГКС  | Преднизолон      | <p>5 мг; 30 мг/мл.</p> <p>В дозе 20-50 мг/сутки у взрослых и в дозировке 1-2 мг/кг/сутки у детей.</p>   | C |
|  |                  | Или   |   |
|  | Метилпреднизолон | <p>4, 8, 16 мг.</p> <p>При тяжелом ангиотеке в условиях стационара - 60 – 80 (125) мг внутривенно в начале терапии, далее – переходить на пероральный прием на 5-7 дней.</p>  |   |
|  |                  | Или   |   |
|  | Дексаметазон     | <p>0,5 мг; 4, 8 мг.</p> <p>В разовых терапевтических дозах эквивалентных преднизолону.</p>  |   |
| <p>Примечание: * - некоторые антигистаминные препараты, формально относящиеся к первому поколению, обладают фармакологическими свойствами, характерными для второго поколения, что проявляется в сниженном седативном эффекте и меньшей вероятности возникновения побочных эффектов. Это означает, что такие препараты могут быть более предпочтительными для пациентов, которым важно избежать сонливости и других побочных эффектов, обычно связанных с антигистаминными препаратами первого поколения [27].</p> |                  |   |   |

В случае развития ангиоотека в области гортани рекомендовано проведение, при необходимости, экстренной интубации или трахеостомии. В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (смотрите клинический протокол «Анафилактический шок») [31].

## Терапия хронической крапивницы и ангиоотека [1-6, 23, 27-30, 32-40]

| Алгоритм терапии ХК в зависимости от тяжести заболевания |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Первая линия   | Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартных дозах.<br>Повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) (до 2-4-кратной) в случае недостаточного эффекта. |  |   |
|  | При неадекватном контроле:<br>через 2–4 недели или ранее, если симптомы непереносимы  |  |   |
|  |   |  |   |
| Вторая линия   | Добавить к антигистаминным средствам системного действия (неседативным, второго поколения) омализумаб.<br>Рассмотреть увеличение дозы или изменение режима введения омализумаба, если это необходимо.   |  |   |
|  | При неадекватном контроле: через 6 месяцев или ранее, если симптомы непереносимы.   |  |   |
|  |   |  |   |
| Третья линия   | Добавить к антигистаминным средствам системного действия (неседативным, второго поколения) циклоспорин  |  | Системные ГКС: Короткий (у детей до 5-7 дней, у взрослых – максимум 10 дней) курс кортикостероидов системного действия может быть проведен любое время. |

Обострения хронической крапивницы купируются по таким же принципам, как и острой. Длительное использование системных кортикостероидов не рекомендуется в связи с высокими рисками побочных эффектов.

### Антигистаминные препараты [1-7, 23, 27-30]:

Рекомендуется пациентам с хронической крапивницей использовать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) на регулярной основе, а не по потребности с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда (УД-А).

У пациентов с индуцируемыми формами крапивницы возможно назначение антигистаминных средств системного действия (неседативные, второго поколения) в режиме приема в связи с предполагаемым действием триггера (воздействие холодового фактора, физической нагрузки и т. д.). В случае длительного воздействия триггера прием антигистаминных средств системного действия (неседативные, второго поколения) может не отличаться от такового при хронической спонтанной крапивнице.

Не рекомендуется всем пациентам с хронической крапивницей при отсутствии особых показаний применение антигистаминных средств системного действия (седативных, препаратов первого поколения) как в виде таблеток, так и парентерально с целью минимизации побочных эффектов лечения (УД-С).

Рекомендуется взрослым пациентам с крапивницей повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) от двухкратной до четырехкратной в случае неполного эффекта от указанных в инструкции доз с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда (УД-В). В случае отсутствия эффекта от четырехкратно увеличенной дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) дальнейшее увеличение дозы не проводится.

Рекомендуется пациентам при необходимости увеличения дозы антигистаминного средства системного действия (второго поколения) увеличивать дозу одного, а не комбинировать разные лекарственные средства с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда (УД – С).

Рекомендуется рассмотреть (с осторожностью) увеличение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) до двухкратной при неэффективности лицензированных доз данных препаратов детям с хронической крапивницей с лечебной целью (УД – С).

У детей в связи с недостаточностью доказательной базы следует придерживаться такой тактики лечения с осторожностью: для пациентов детского возраста решение об увеличении дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) следует принимать индивидуально.

### ***Таргетные и иммуносупрессивные препараты [1-7, 32-37]:***

**Омализумаб** - представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с IgE, что приводит к снижению концентрации свободного IgE в крови. Это эффект предотвращает дальнейшее связывание IgE с FcεR1, рецептором с высокой аффинностью к базофилам и тучным клеткам. При хронической спонтанной и идиопатической крапивнице в случае, если симптомы сохраняются более 2-4 недель на фоне лечения антигистаминными средствами системного действия (неседативных, второго поколения) в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы) рекомендуется рассмотреть возможность применения омализумаба в дополнение к терапии антигистаминными средствами второго поколения с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда (УД – А).

Для назначения омализумаба у пациентов с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей не требуется учитывать уровень общего IgE и вес в отличие от схемы назначения для пациентов с бронхиальной астмой.

Применение омализумаба у больных с ХСК рекомендовано в качестве терапии второй линии в сочетании с антигистаминными препаратами второго поколения при неэффективности других схем терапии (УД – А).

Ожидаемые сроки наступления эффекта омализумаба – от нескольких дней до нескольких недель. Решение о неэффективности препарата рекомендуется при-

нимать не ранее 3 месяцев терапии. Раннее прекращение терапии может привести к потере пациентов с поздним ответом.

**Циклоспорин** [1-7] является иммунодепрессантом, его применение возможно, как дополнение к терапии антигистаминными средствами второго поколения при неадекватном контроле симптомов омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 месяцев или ранее, если симптомы нестерпимы), либо вне применения омализумаба (при противопоказаниях или недоступности) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда (УД – А) [38].

Лечение циклоспорином должно осуществляться врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным. В процессе лечения циклоспорином показан систематический контроль лабораторных анализов, отражающих функциональное состояние внутренних органов.

При невозможности проведения контроля побочных эффектов или в случае тяжелого нарушения состояния препарат отменяют.

**Ремибрутиниб** - представляет собой высокоселективный мощный ковалентный пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК). В клинических исследованиях продемонстрировал эффективность у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, а также при ряде аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний в результате модерации иммунологических механизмов с участием В-клеток, макрофагов или тучных клеток, а также патологических антител к собственным и к чужеродным антигенам типа IgG или IgE. Ремибрутиниб продемонстрировал благоприятную безопасность и переносимость, включая долгосрочную безопасность на протяжении 52 недель лечения, сравнимую с плацебо [39-40].

#### Основные лекарственные средства:

| <i>Фармакотерапевтическая группа</i>           | <i>МНН ЛС</i> | <i>Способ применения</i>   | <i>Рекомендации с указанием УД</i> |
|--|---------------|--|------------------------------------|
| Антигистаминные H1 блокаторы второго поколения | Лоратадин     | 10 мг.<br>Детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела 30 кг и менее по 5 мг 1 раз в сутки, при массе тела более 30 кг – 10 мг 1 раз в сутки.<br>Взрослым и подросткам старше 12 лет по 10 мг 1 раз в сутки.                                     | А                                  |
|  | Цетиризин     | Или<br>10 мг; 5мг/5мл; 10 мг/1 мл.<br>Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 2,5 мг 1 раз в сутки;<br>Детям в возрасте от 1 года до 2 лет по 2,5 мг 2 раз в сутки;<br>Детям в возрасте от 2 до 6 лет по 2,5 мг 2 раз в сутки или 5 мг 1 р в сутки; |                                    |

|  |                |  |   |
|--|----------------|--|---|
|  |                | <p>Взрослым и детям старше 6 лет по 5-10мг 1 раз в сутки.</p> <p>Или</p>   |   |
|  | Левоцетири-зин | <p>5 мг; 5 мг/1 мл; 2,5 мг/5 мл.</p> <p>Детям в возрасте от 2 до 6 лет по 1, 25 мг 2 раз в сутки;</p> <p>Взрослым и детям старше 6 лет по 5 мг 1 раз в сутки.</p>  |   |
|  | Дезлоратадин   | <p>2,5 мг/5 мл; 5 мг.</p> <p>Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 1 мг 1 раз в сутки;</p> <p>Детям в возрасте с 1 года до 5 лет – по 1,25 мг 1 раз в сутки;</p> <p>Детям в возрасте от 6 до 11 лет по 2,5 мг 1 раз в сутки;</p> <p>Взрослым и подросткам от 12 лет по 5 мг 1 раз в сутки.</p>  |   |
|  | Фексофенадин   | <p>180 мг; 6 мг/ мл.</p> <p>Взрослые и дети старше 12 лет по 180 мг.</p> <p>или</p>  |   |
|  | Биластин       | <p>10, 20 мг; 2,5 мг/мл.</p> <p>Взрослым и детям старше 12 лет 10-20 мг – 1 раз/сутки.</p>   |   |
|  | Эбастин        | <p>10 мг; 1 мг/мл.</p> <p>Взрослым и детям старше 12 лет 10-20 мг – 1 раз/сутки.</p>   |   |
|  | Рупатадин      | <p>10 мг.</p> <p>Взрослым и детям старше 12 лет 10 мг – 1 раз/сутки.</p>   |   |
| Антигистаминные H1 блокаторы первого поколения | Хлорпира-мин   | <p>25 мг; 20 мг / мл.</p> <p>Дети 3–6 лет: 12,5 мг 2 раза в сутки. Суточная доза — 25 мг.</p> <p>Дети 6–14 лет: 12,5 мг 2–3 раза в сутки. Суточная доза — 25–37,5 мг.</p> <p>Дети старше 14 лет и взрослые: 25 мг 3–4 раза в день. Суточная доза — 75–100 мг.</p> <p>В/в применяется только в острых тяжелых случаях под контролем врача.</p> <p>Взрослым: рекомендуемая суточная доза - 1-2 мл (содержимое 1-2 ампул) в/м.</p> <p>Детям: рекомендуемые начальные дозы:<br/>детям в возрасте 1-12 месяцев - 5 мг (0,25 мл – 1/4 ампулы) в/м.<br/>детям в возрасте 1 -6 лет - 10 мг (0,5 мл – 1/2 ампулы) в/м.<br/>детям в возрасте 6-14 лет - 10-20 мг (0,5-1 мл – 1/2 - 1 ампула) в/м.</p> <p>Дозу можно осторожно повышать в зависимости</p> | C |

|                                     |                  |   |   |
|-------------------------------------|------------------|---|---|
|                                     |                  | от реакции пациента и наблюдаемых побочных эффектов. Суточная доза никогда не должна превышать 2 мг/кг массы тела.  |   |
|                                     |                  | Или   |   |
|                                     | Хифенадин*       | 25, 50 мг; 10мг/мл взрослым — по 25–50 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза — 200 мг); детям от 2 до 3 лет — по 5 мг 2–3 раза в сутки, от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза в сутки, от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки, старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в сутки.<br>Взрослым в/м по 2 мл (20 мг) 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз в день в течение 3 дней. Общая продолжительность лечения - 8 дней.<br>Максимальная разовая доза - 20 мг; максимальная суточная доза - 40 мг. | C |
|                                     |                  | Или   |   |
|                                     | Клемастин        | 1 мг; 2,0 мл.<br>с возраста 1 год – в/м, с возраста 18 лет – в/м или в/в.<br>В/в введение инъекций следует проводить медленно, в течение более 2–3 мин.<br>Детям: внутримышечно по 25 мкг/кг/сут, разделяя на 2 инъекции.<br>Внутрь взрослым и детям после 12 лет — 1 мг 2 раза в сутки, при необходимости до 6 мг в сутки;<br>детям в возрасте 6–12 лет — 0,5–1 мг 2 раза в сутки.   | C |
|                                     |                  | Или   |   |
|                                     | Диметинден       | 1 мг /мл.<br>Режим дозирования пациентам от 1 мес. до 12 лет из расчета 2 капли на 1 кг массы тела ребенка или 0,1 мг/кг разделить на 3 приема).  | C |
|                                     |                  | Или   |   |
| Системные ГКС                       | Преднизолон      | 5 мг; 30 мг/мл.<br>В дозе 20-50 мг/сутки у взрослых и в дозировке 1-2 мг/кг/сутки у детей.  |   |
|                                     |                  | Или   |   |
|                                     | Метилпреднизолон | 4, 8, 16 мг.<br>При тяжелом ангиотенке в условиях стационар - 60 – 80 (125) мг внутривенно в начале терапии, далее – переходит на пероральный прием на 5-7 дней.  |   |
|                                     |                  | Или   |   |
|                                     | Дексаметазон     | 0,5 мг; 4, 8 мг.<br>В разовых терапевтических дозах эквивалентных преднизолону.   |   |
| Селективный иммунодепрессант (ГИБП) | Омализумаб       | Рекомендуемая доза омализумаба для лечения спонтанной крапивницы – 300мг подкожно один раз в 4 недели не менее 6 месяцев лечения.<br>В случае отсутствия достаточного ответа на лицензированную дозу возможно увеличение дозы   | A |

|                          |                 |   |   |
|--------------------------|-----------------|---|---|
|                          |                 | омализумаба до 600 мг и/или сокращение интервала между инъекциями до 2-х недель (осуществляется по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента/родителей (законных представителей) и ребенка старше 15 лет)  |   |
|                          | Ремибрути-ниб** | 25 мг дважды в сутки в течение 12 недель  | C |
| Ингибиторы кальциневрина | Циклоспорин     | <p>Диапазон рекомендуемых доз циклоспорина 2-5 мг/кг, в среднем 3,5 мг/кг, разделенных на 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг в сутки не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. При возникновении рецидива проводят повторный курс.</p> <p>При достижении удовлетворительного клинического результата циклоспорин отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед.</p> | B |

*Примечание: \* - некоторые антигистаминные препараты, формально относящиеся к первому поколению, обладают фармакологическими свойствами, характерными для второго поколения, что проявляется в сниженном седативном эффекте и меньшей вероятности возникновения побочных эффектов. Это означает, что такие препараты могут быть более предпочтительными для пациентов, которым важно избежать сонливости и других побочных эффектов, обычно связанных с антигистаминными препаратами первого поколения [27].*

*\*\* - незарегистрированные на территории РК; в соответствии с правилами применения незарегистрированных лекарственных средств*

### Терапия крапивницы при беременности и лактации [1-6, 41-42].

Согласно рекомендациям, EAACI/Galen для контроля крапивницы рекомендуется тот же лечебный алгоритм у беременных и кормящих женщин. Тем не менее, с учетом отсутствия полномасштабных исследования препаратов у беременных и кормящих, рекомендовано соблюдать осторожность при назначении повышенных доз антигистаминных, а также таргетных препаратов и иммунодепрессантов (УД – С).

Менеджмент крапивницы нужно начинать с верификации диагноза, устранения этиологических факторов, а также провоцирующих агентов (стресс, профессиональные и другие факторы риска, побочных действий препаратов).

В течение беременности риски обострения крапивницы меняются в зависимости от триместра, повышаясь в 1 триместре и снижаясь ко 2-му. К моменту родов за счет роста концентраций кортизола и прогестерона риски несколько снижаются.

В настоящее время нет данных о врожденных дефектах у детей женщин, принимавших антигистаминные средства второго поколения во время беременности, даже в 1 триместре. При этом надо учитывать, что все антигистаминные препараты способны проникать через плацентарный барьер, а также в грудное молоко. Применение антигистаминных средств первого поколения непосредственно перед родами может вызвать угнетение дыхания и другие нежелательные явления у новорожденных (УД – С).

Применение омализумаба при беременности находится на стадии обсуждения, описаны случаи безопасного и эффективного его применения у беременных пациенток с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей (УД – В). Также требует изучения вопрос возможности применения циклоспорина при беременности у пациенток с хронической крапивницей, по примеру опыта его применения при аутоиммунной и других патологиях (УД – С, D).

Все препараты должны применяться с учетом индивидуальных показаний, оценки «риск-польза» для беременной женщины и плода.

*Комментарии: NB! Назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям проводится по решению врачебно-консультативной комиссии и/или консилиума медицинской организации (экспертной комиссией УОЗ) и при условии получения информированного согласия пациента / законного представителя.*

### **3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

Другие методы лечения также не предусмотрены.

### **3.4 Дальнейшее ведение [1-6]:**

- динамическое наблюдение по месту жительства у врача аллерголога-иммунолога / врача дерматовенеролога;
- при хронической крапивнице длительное применение антигистаминных препаратов (второго поколения) до наступления ремиссии заболевания, в среднем 3-6 месяцев регулярной терапии;
- провести лечение имеющихся или выявленных в ходе обследования заболеваний внутренних органов;
- рекомендовать строгую элиминационную диету на длительное время;
- проведение диагностических мероприятий при наступлении полной ремиссии (кожные аллергопробы) в специализированных кабинетах под контролем аллерголога.
- соблюдение элиминационных мероприятий с целью исключения контакта с аллергенами и факторами, являющимися потенциально сенсибилизирующими (холод, тепло, солнце, физическая нагрузка, лекарственные препараты и т.д.);

- для профилактики обострений крапивницы, больным с установленной реакцией на экзогенные агенты (контактная крапивница и др. виды) рекомендуется носить более легкую одежду; перед выходом из дома наносить на открытые части тела (лицо, руки, губы) специальные средства – эмоленты, защищающие кожу, независимо от возраста (детям с первых дней жизни и взрослым);
- обучение пациента навыкам поведения в быту и на производстве – разъяснение особенностей течения, диагностики и лечения заболевания (устно или в виде памяток), необходимости проведения симптоматической терапии, соблюдения рекомендаций по наличию аптечки «скорой помощи», соблюдения гипоаллергенной диеты с учетом спектра сенсибилизации;
- женщинам, имеющим отягощенный аллергологический анамнез или уже имеющих ребенка с крапивницей или атопией, во время беременности необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты.

### **3.5 Индикаторы эффективности лечения:**

- купирование проявлений острой и хронической форм крапивницы;
- достижение стойкой ремиссии;
- отсутствие осложнений, обращения за скорой и неотложной медицинской помощью, госпитализаций.

**Показания для плановой госпитализации:** нет.

**Показания для экстренной госпитализации:**

- генерализованные высыпания, особенно у детей и сопровождающиеся общими симптомами (слабость, вялость, снижение АД, температуры тела ниже нормальной, одышка, затруднение вдоха, дистантные хрипы);
- ангионевротический отек (отек Квинке) лица, полости рта, шеи с наличием риска асфиксии и острой дыхательной недостаточности;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях.

### **3.6 Организационные аспекты клинического протокола:**

#### **3.6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Батпенова Гульнар Рыскельдыевна – академик Национальной Академии Наук РК, президент Казахстанской ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов, главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», доктор медицинских наук, профессор.
- 2) Нурпеисов Таир Темырланович – профессор кафедры общей иммунологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», главный внештатный аллерголог УОЗ г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории.
- 3) Испаева Жанат Бахитовна – заведующая кафедрой аллергологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова»,

Председатель правления республиканского общественного объединения «Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», доктор медицинских наук, профессор.

4) Баев Асылжан Исаевич – врач-эксперт службы поддержки пациентов и внутренней экспертизы ГКП на ПХВ «Кожно-венерологический диспансер» УОЗ г. Алматы»; ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом фтизиатрии «Казахстанско-Российский медицинский университет», ассоциированный профессор международной школы медицины Каспийского Университета, кандидат медицинских наук.

5) Цой Наталья Олеговна - доцент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», PhD, врач высшей категории.

6) Кипшакбаев Рафаиль Копбосынович - клинический фармаколог, ассоциированный профессор, к.м.н. Международной школы медицины Каспийского Университета.

### **3.6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.**

#### **3.6.3 Рецензенты:**

1) Абдушукурова Гулзада Зафаровна - старший преподаватель кафедры терапии института последипломного образования Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави, PhD, врач аллерголог-иммунолог.

2) Оспанова Сания Альмешевна – заведующая отделом послевузовского и дополнительного образования Казахского научного центра дерматологии и инфекционных заболеваний, Председатель ОО «Общества дерматовенерологов, дерматокосметологов, лепрологов», кандидат медицинских наук.

#### **3.6.4 Указание условий пересмотра клинического протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.**

#### **3.6.5 Список использованной литературы:**

1) Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022; 77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090.

2) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2021 revision and update // <https://doi.org/10.1111/all.15214>.

- 3) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2023. – 97 с.
- 4) Chronic Urticaria Guidelines. Marla N Diakow, William D James, Jeannette Rachael Jakus et al. Jul 31, 2018.
- 5) Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticarial (2018) // <https://www.researchgate.net/publication/324273693>.
- 6) R.A. Sabroe, F. Lawlor, C.E.H. Grattan et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021 // <https://doi.org/10.1111/bjd.20892>.
- 7) Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. // *Ital J Pediatr.* 2019;45:101. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- 8) Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. // *Allergy.* 2020;75(2):423-432. doi:[10.1111/all.14037](https://doi.org/10.1111/all.14037).
- 9) Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1185-1190.
- 10) Магерл М., Альтрихтер С., Борзова Е. и др. Определение, диагностическое тестирование и лечение хронической индуцируемой крапивницы – Обновление и пересмотр консенсусных рекомендаций // EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV 2016 г. *Аллергия.* 2016; 71 (6): 780-802. doi:[10.1111/все.12884](https://doi.org/10.1111/все.12884)
- 11) Магерл М., Абаджян М., Краузе К., Альтрихтер С., Зибенхаар Ф., Чёрч М.К. Усовершенствованный прибор на основе эффекта Пельтье для измерения критического температурного порога при крапивнице, вызванной холодом и теплом. // *J Eur Acad Dermatol Venereol .* 2015; 29 (10): 2043 —2045 гг. doi:[10.1111/jdv.12739](https://doi.org/10.1111/jdv.12739).
- 12) Шёпке Н., Абаджян М., Чёрч М.К., Магерл М. Валидация упрощенного провокационного инструмента для диагностики и порогового тестирования симптоматического дермографизма. // *Клин Эксп Дерматол .* 2015 ; 40 (4) : 399-403. doi:[10.1111/цед.12547](https://doi.org/10.1111/цед.12547).
- 13) Азкур Д., Цивелек Э., Тойран М. и др. Клинико-этиологическая оценка детей с хронической крапивницей. // *Аллергия Астма Учебник.* 2016 ; 37 (6): 450-457.
- 14) Ли С.Дж., Ха Е.К., Джи Х.М. и др. Распространенность и факторы риска крапивницы с акцентом на хроническую крапивницу у детей. // *Аллергия Астма Иммунол Рез .* 2017 ; 9 (3): 212 - 219 . doi:[10.4168/aair.2017.9.3.212](https://doi.org/10.4168/aair.2017.9.3.212).
- 15) Маурер М. , Чёрч М.К. , Веллер К. Хроническая крапивница у детей – все еще жажда прозрения . *ДЖАМА Дерматол .* 2017; 153 (12): 1221 - 1222 .
- 16) Фрике Дж., Авила Г., Келлер Т. и др. Распространенность хронической крапивницы у детей и взрослых во всем мире: систематический обзор с метаанализом. // *Аллергия.* 2020; 75 (2): 423-432. doi:[10.1111/все.14037](https://doi.org/10.1111/все.14037).

- 17) Балп М.М., Веллер К., Карбони В. и др. Распространенность и клиническая характеристика хронической спонтанной крапивницы у пациентов детского возраста. // Детский аллергоиммунол. 2018; 29 (6): 630 - 636. doi:[10.1111/pai.12910](https://doi.org/10.1111/pai.12910).
- 18) Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Sonali J. Bracken,<sup>1</sup> Soman Abraham,<sup>2,3</sup> and Amanda S. MacLeod<sup>3,4,\*</sup> Front Immunol. 2019; 10: 627. // Published online 2019 Mar 29. doi: [10.3389/fimmu.2019.00627](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627).
- 19) Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2274-2283. doi:[10.1016/j.jaip.2021.03.049](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.049).
- 20) Приказ МЗ РК №446 от 26 июня 2017 г. «Об утверждении Стандарта оказания аллергологической и иммунологической помощи в РК»
- 21) Кох К., Веллер К., Вернер А., Маурер М., Альтрихтер С. Повышение дозы антигистаминных препаратов снижает активность заболевания у пациентов с трудно поддающейся лечению холинергической крапивницей. // J Аллергия Клин Иммунол . 2016; 138 (5): 1483 — 1485. doi: [10.1016/j.jaci.2016.05.026](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026).
- 22) Руфт Дж., Асади А., Штаубах П. и др. Разработка и валидация опросника качества жизни при холинергической крапивнице (CholU-QoL). // Клин Эксп Аллергия. 2018; 48 (4): 433-444. doi: [10.1111](https://doi.org/10.1111).
- 23) Аллергология и иммунология (Практические рекомендации для педиатров). Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хайтова. М.: Союз педиатров России, 2020. 512 с.
- 24) Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2019;99(2):127-132. doi:[10.2340/00015555-3015](https://doi.org/10.2340/00015555-3015).
- 25) Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Ann Dermatol. 2018;30(2):164- 172. doi:[10.5021/ad.2018.30.2.164](https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.164).
- 26) Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal- Carou MC. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their HistamineContent?. Nutrients. 2021;13(5):1395.. doi:[10.3390/nu13051395](https://doi.org/10.3390/nu13051395).
- 27) Ekaterini Tiligada, Madeleine Ennis Review article Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century // British journal of Pharmacology. – 2020. – 177.- 469-489.
- 28) Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. Paediatr Drugs. 2020;22(1):21-28. doi: [10.1007/s40272-019-00365-3](https://doi.org/10.1007/s40272-019-00365-3).
- 29) Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. West J Emerg Med. 2019 Jul;20(4):587-600. doi: [10.5811/westjem.2019.5.42650](https://doi.org/10.5811/westjem.2019.5.42650).
- 30) Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. // Br J Dermatol. 2016; 175(6): 1153-1165. doi:[10.1111/bjd.14768](https://doi.org/10.1111/bjd.14768).
- 31) Клинический протокол «Анафилактический шок» // МЗ РК, 2022 от «30»

июля 2020 года (Протокол №109).

- 32) Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. // *J Invest Dermatol.* 2015; 135(1): 67-75. doi:[10.1038/jid.2014.306](https://doi.org/10.1038/jid.2014.306).
- 33) Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. // *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(6): 1742-1750. doi:[10.1016/j.jaci.2015.12.1342](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342).
- 34) Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, et al. Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients. // *Br J Dermatol.* 2021; 184(1): 167-168. doi:[10.1111/bjd.19425](https://doi.org/10.1111/bjd.19425).
- 35) Metz M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. // *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(3): 864-867. doi:[10.1016/j.jaci.2017.01.043](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.043).
- 36) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. // *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 141:638-649.
- 37) Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 59(1): 38-45. doi:[10.1007/s12016-020-08794-6](https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6).
- 38) Kulthanan K, Subchookul C, Hunnangkul S, Chularojanamontri L, Tuchinda P. Factors Predicting the Response to Cyclosporin Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(5):736-755. doi:[10.4168/aaair.2019.11.5.736](https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.736).
- 39) Bernstein JA, Maurer M, Saini SS. BTK signaling—a crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 May; 153(5): 1229-1240. doi: [10.1016/j.jaci.2023.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.12.008).
- 40) S. Saini, A. Giménez-Arnau, M. Hide, M. Lebwohl, G. Sussman, A. Barron, S. Haemmerle, I. Hampele, K. Lheritier, E. Martzloff, A. Zharkov, M. Maurer, Fast symptom improvement and favorable safety profile with remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: REMIX-1/-2 studies. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 131, Issue 5, Supplement 2, 2023.
- 41) Emek Kocatürk, Indrashis Podder, Ana C Zenclussen et al. Urticaria in Pregnancy and Lactation // *Front Allergy* 2022 Jul 7;3:892673. doi: [10.3389/falgy.2022.892673](https://doi.org/10.3389/falgy.2022.892673).
- 42) Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The risk of adverse pregnancy outcome after first trimester exposure to H1 antihistamines: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* (2017) 40:121–32. [10.1007/s40264-016-0479-9](https://doi.org/10.1007/s40264-016-0479-9).
- 43) Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria ‘beyond’ guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(6): 710-718.

**Валидированные инструменты (шкал и опросников), используемые для мониторинга эффективности менеджмента крапивницы и ангиоотеков у пациентов с хронической крапивницей**

**Тест контроля крапивницы (UCT)**

Необходимо ответить на каждый из вопросов и сложить сумму баллов.

|   |           |                      |           |            |
|---|-----------|----------------------|-----------|------------|
| Как сильно Вы страдали от симптомов (зуд, сыпь, отеки) в течение последних 4 недель?      |           |                      |           |            |
| 0. Очень сильно   | 1. Сильно | 2. Умеренно          | 3. Слегка | 4. Нет     |
| Как сильно страдало Ваше качество жизни от крапивницы за последние 4 недели?              |           |                      |           |            |
| 0. Очень сильно   | 1. Сильно | 2. Умеренно          | 3. Слегка | 4. Нет     |
| Как часто Вам приходилось прибегать к лечению симптомов крапивницы за последние 4 недели? |           |                      |           |            |
| 0. Очень часто  | 1. Часто  | 2. Редко             | 3. Иногда | 4. Нет     |
| Как, по Вашему мнению, Вам удавалось контролировать крапивницу за последние 4 недели?     |           |                      |           |            |
| 0. Не удавалось   | 1. Слабо  | 2. Удовлетворительно | 3. Хорошо | 4. Отлично |

The urticaria control test (UCT) и the angioedema control test (AECT) разработаны MOXIE GmbH, Berlin, Germany ([www.moxie-gmbh.de](http://www.moxie-gmbh.de))

**Тест контроля ангиоотеков (AECT)**

Необходимо ответить на каждый из вопросов и сложить сумму баллов.

|   |           |                      |           |            |
|---|-----------|----------------------|-----------|------------|
| Как часто у Вас были ангиоотеки в течение последних 4 недель?                         |           |                      |           |            |
| 0. Очень часто  | 1. Часто  | 2. Редко             | 3. Иногда | 4. Не было |
| Как сильно страдало Ваше качество жизни от отеков за последние 4 недели?              |           |                      |           |            |
| 0. Очень часто  | 1. Часто  | 2. Редко             | 3. Иногда | 4. Нет     |
| Как часто Вы страдали из-за непредсказуемости ангиоотека за последние 4 недели?       |           |                      |           |            |
| 0. Очень сильно   | 1. Сильно | 2. Умеренно          | 3. Слегка | 4. Нет     |
| Как, по Вашему мнению, Вам удавалось контролировать ангиоотеки за последние 4 недели? |           |                      |           |            |
| 0. Не удавалось   | 1. Слабо  | 2. Удовлетворительно | 3. Хорошо | 4. Отлично |

The urticaria control test (UCT) и the angioedema control test (AECT) разработаны MOXIE GmbH, Berlin, Germany ([www.moxie-gmbh.de](http://www.moxie-gmbh.de))

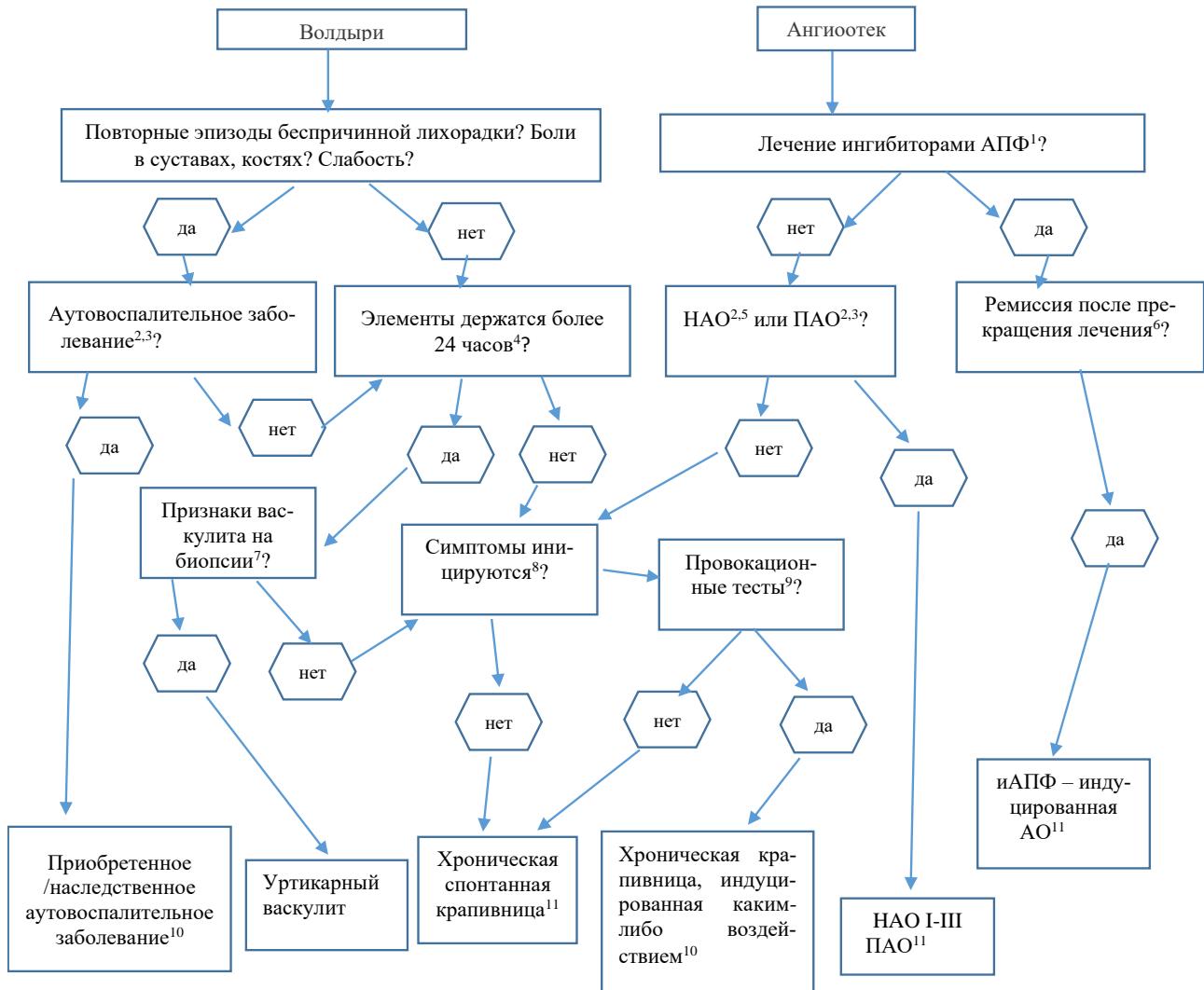
**Мониторинг эффективности менеджмента крапивницы и ангиоотеков:**

0-11 баллов – плохой контроль, необходимо усилить лечение и устранение причин и триггеров

12-15 баллов – удовлетворительный контроль, необходимо продолжить лечение, возможна оптимизация лечения и дальнейшее устранение причин и триггеров

16 баллов – отличный контроль, можно рассмотреть снижение терапии.

## Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся наличием волдырей и/или ангиоотеков



<sup>1</sup> – Наряду с ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II также могут вызывать ангиоотеки.

<sup>2</sup> – Следует тщательно собрать семейный анамнез, уточнить возраст дебюта заболевания.

<sup>3</sup> – Определить уровень СРБ, СОЭ, нейтрофильные инфильтраты при биопсии кожи, провести поиск мутаций генов на предмет врожденных периодических синдромов, сопровождающихся периодической лихорадкой (CAPS), если имеются веские подозрения.

<sup>4</sup> – Следует уточнить, как долго сохраняется отдельный элемент крапивницы

<sup>5</sup> – Определить уровень С4, С1- ингибиторов и их функцию, дополнительно – тесты на анти-тела к С1q и С1- ингибитору при подозрении на ПАО; провести поиск мутаций, если выше-перечисленные тесты в пределах нормы, но клиническая картина у пациента соответствует НАО.

<sup>6</sup> – Если через 6 мес после отмены иАПФ не наступила ремиссия – исследуйте С1-ингибитор

<sup>7</sup> – Имеются ли в биоптате пораженного участка кожи повреждение мелких сосудов сосочкового и ретикулярного слоев дермы и/или фибринOIDные отложения периваскулярной и интерстициальной локализации, позволяющие предполагать уртикарный васкулит?

<sup>8</sup> – Следует уточнить, появляются ли уртикарии при физическом воздействии (тепло, холод, вибрация, давление, инсоляция и т.д.).

<sup>9</sup> – Рассмотреть проведение провокационного тестирования у пациента с предположительной индуцированной крапивницей.

<sup>10</sup> – Приобретенные аутовоспалительные синдромы (Синдром Шнитцлера, системный ювенильный идиопатический артрит, врожденные CAPS: FCAS, синдром Макла–Уэлса, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), гораздо реже – гипер-IgD – синдром, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена-рецептора ФНО (TRAPS)).

<sup>11</sup> – Иногда рецидивирующий ангионевротический отек не опосредован ни медиаторами тучных клеток, ни брадикинином, а лежащие в его основе патомеханизмы остаются неизвестными. Некоторые авторы называют эти редкие случаи «идиопатическим ангионевротическим отеком».