

Клинические рекомендации

DOI: 10.15690/pf.v16i2.2003

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Р.М. Хаитов³, Н.И. Ильина³,
Е.А. Вишнёва^{1, 2, 4}, А.А. Алексеева¹, В.Г. Калугина¹, Л.Р. Селимзянова^{4, 5}

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России,
Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с крапивницей

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 27.03.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

Авторами представлены основные положения актуальных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. Рассматриваются особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза. Подробно освещаются этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены основанные на доказательной базе рекомендации по лечению и предложена ступенчатая схема терапии. Дано четкое разъяснение к проведению анализа эффективности терапии и оценки степени активности заболевания.

Ключевые слова: крапивница, аллергические болезни, диагностика, лечение, клинические рекомендации, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Калугина В.Г., Селимзянова Л.Р. Современные подходы к ведению детей с крапивницей. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 67–84. doi: 10.15690/pf.v16i2.2003)

ВВЕДЕНИЕ

Крапивница остается актуальной проблемой в педиатрической практике.

Наибольшую сложность представляет ведение пациентов с хронической крапивницей, так как имеются

ограничения по использованию терапии у детей. Вопросы диагностики крапивницы также представляют затруднения: от гипердиагностики при острых ее формах до недооцененности уртикарных высыпаний в дебюте тяжелых системных заболеваний, о чем будет подробно изложено.

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Rakhim M. Khaitov³, Nataliya I. Il'ina³,
Elena A. Vishneva^{1, 2, 4}, Anna A. Alekseeva¹, Vera G. Kalugina¹, Liliya R. Selimzyanova^{4, 5}

¹ Central Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russian Federation

³ State Scientific Center «Institute of Immunology» FMBA Russia, Moscow Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Modern approaches to the management of urticaria in children

The authors presented the main provisions of the current clinical guidelines for the treatment of children with urticaria. The specifics of disease epidemiology, etiology and pathogenesis are described. The steps of differential diagnosis are highlighted. For pediatric patients, treatment recommendations are provided based on the principles of evidence and a step-by-step therapy is suggested. A clear explanation is given on how to conduct an analysis of the effectiveness of therapy and assess the degree of disease activity.

Key words: urticaria, allergic diseases, diagnosis, treatment, clinical guidelines, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Khaitov Rakhim M., Il'ina Nataliya I., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Kalugina Vera G., Selimzyanova Liliya R. Modern approaches to the management of urticaria in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 67–84. doi: 10.15690/pf.v16i2.2003)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Крапивница (от лат. *Urtica* — крапива) — заболевание, характеризующееся развитием волдырей и/или ангиоотеков.

Состояния, при которых волдыри являются непосредственно симптомом (кожные тесты; аутовоспалительные синдромы — заболевания, вызванные мутациями в протеинкодирующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа; анафилаксия, наследственный ангиоотек и др.), не являются крапивницей.

Этиология и патогенез

Основным патогенетическим механизмом при крапивнице является дегрануляция тучных клеток.

Существует множество факторов, способных стать причинными в развитии крапивницы. Среди наиболее часто встречающихся причин у детей выделяют следующие:

- пищевые продукты (орехи, яйцо, рыба, томаты, моллюски, клубника и др.) и пищевые добавки (сульфиты, салицилаты, красители);
- лекарственные средства: препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, салицилаты, опиаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), барбитураты, амфетамины, атропин, инсулин, иммуномодуляторы и рентгеноконтрастные средства;
- кровь и препараты на ее основе;
- укусы и ужаления (пчел, ос, пауков, блох и др.);
- физические факторы, такие как тепло, холод, солнце, физические нагрузки;
- психогенные факторы.

Указанные выше факторы в случае хронической спонтанной крапивницы могут стать провоцирующими, т.е. приводить к обострению заболевания.

Учитывая небольшое количество доказательств, а также значительную вариабельность распространенности инфекционных агентов, вероятность причастности

какого-либо патогена к возникновению крапивницы или ее обострению (например, *Helicobacter pylori*, гельминты, простейшие и т.д.) следует оценивать индивидуально.

В случае системных заболеваний крапивница расценивается как симптом основного заболевания:

- системные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, ревматическая лихорадка и др.;
- воспалительные болезни кишечника: болезнь Крона, язвенный колит;
- смешанные формы: болезнь Бехчета;
- тиреоидиты;
- периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome, TRAPS);
- криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndrome, CAPS).

CAPS характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, выделяют:

- 1) семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS);
 - 2) синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS);
 - 3) хронический неврологический кожный и суставной синдром (Chronic neurologic cutaneous and articular syndrome; Neonatal onset multisystem inflammatory disease, CINCA/NOMID) — мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста;
- Основные причинные факторы развития крапивницы представлены в табл. 1.

Патогенетически выделяют иммунные (I–V типы реакций), неиммунные, аутоиммунные и смешанные механизмы развития крапивницы. I тип иммунных реакций (иммуноглобулин E-опосредованный, IgE) характерен для острой аллергической крапивницы и встречается чаще, чем типы II и III. Ряд исследователей предполагает, что

Таблица 1. Причинные факторы крапивницы

Table 1. Causative factors of urticaria

Вид крапивницы	Причинный фактор
Аллергическая	Пищевые продукты, лекарственные средства, аэроаллергены, яд насекомых, контактные аллергены и др.
Токсическая	Насекомые, растения (например, крапива), обитатели моря (например, медузы)
Псевдоаллергическая	НПВП (например, аспирин), антибиотики, опиоиды, рентгеноконтрастные вещества, пищевые добавки
Физическая	Механический стимул (дермографизм, давление, вибрация и т.д.) Термический стимул (холод, тепло) Холинергический стимул (физическая нагрузка, стресс) Другие (вода, солнечный свет и др.)
Идиопатическая	Без выявленной причины
Аутоиммунная	Аутоантитела к рецептору иммуноглобулина класса E (на тучных клетках и базофилах) или IgE
Связанная с сопутствующими заболеваниями ¹	Паразитарная, бактериальная, грибковая, вирусная инфекции; онкологические заболевания и др.
Связанная с аутоиммунными заболеваниями ¹	Системные заболевания соединительной ткани; воспалительные заболевания кишечника; синдромы CAPS, TRAPS
Связанная с дефицитом или ингибированием фермента ¹	Дефицит C1-ингибитора эстеразы (наследственный, приобретенный ангионевротический отек), прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Примечание. ¹ — в данном случае крапивницу следует расценивать как симптом основного заболевания. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. ¹ — in this case, the urticaria should be regarded as a symptom of the underlying disease. NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

некоторые формы хронической крапивницы протекают по IV типу реакций с выделением интерлейкинов (interleukin, IL) 3 и 5, которые активируют дегрануляцию тучных клеток и участвуют в привлечении эозинофилов. Иммунные реакции II типа предположительно играют роль в патогенезе холинергической и дермографической крапивницы. III тип реакции, или цитотоксический, лежит в основе некоторых видов физической крапивницы, IV тип — в основе крапивницы, обусловленной сопутствующими заболеваниями (при вирусных и бактериальных инфекциях — туберкулезе, сифилисе, бруцеллезе, туляремии).

Воздействие физических стимулов и псевдоаллергенов может обуславливать неиммунные или смешанные варианты заболевания.

Механизм развития крапивницы при воздействии физических факторов (физическое напряжение, тепло) связан, главным образом, с изменением состояния нейроиммунной регуляции, что опосредуется повышенной активностью нейропептидов или неспособностью к их быстрой и своевременной инактивации, а также повышением образования ацетилхолина и/или снижением активности холинэстеразы, что вызывает определенные сосудистые реакции, характерные для крапивницы. При холодовой крапивнице основная роль в возникновении заболевания отводится факторам активации комплемента и криоглобулинам, образующимся из нормальных белков организма только при условии снижения температуры окружающей среды.

Ангиоотек/волдырь обусловлен активацией эндотелиальных молекул адгезии, нейропептидов, факторов роста и возникновением смешанного воспалительного периваскулярного инфильтрата различной интенсивности, состоящего из нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, макрофагов и Т-клеток, однако не сопровождающегося некрозом сосудистой стенки, который, в свою очередь, характерен для уртикарного васкулита. Даже в непораженной коже пациентов с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей выявляются активация молекул адгезии, инфильтрация эозинофилами и нарушение экспрессии цитокинов, а также некоторое увеличение числа тучных клеток. Таким образом, сложная природа патогенеза крапивницы не ограничивается лишь высвобождением гистамина из тучных клеток кожи. Следует отметить, что некоторые из перечисленных изменений также могут встречаться при самых разных воспалительных состояниях и поэтому не являются специфическими или диагностическими.

Необходимо помнить, что у одного пациента может отмечаться два и более видов крапивницы одновременно [1–9].

Эпидемиология

Распространенность крапивницы среди детского населения составляет 2,1–6,7% [10], при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых. Так, у детей младшего возраста в подавляющем большинстве отмечается острая крапивница, в возрасте от 2 до 12 лет — острые и хронические формы крапивницы с преобладанием острых форм [11]. По данным ряда исследований выявлено, что порядка 15–25% населения перенесли хотя бы один эпизод крапивницы [4–7]. В пубертатном периоде преобладают хронические формы крапивниц. Хроническая крапивница у детей в общей популяции в среднем составляет лишь 0,1–3% [12]. Следует учесть, что до настоящего времени истин-

ная распространенность крапивницы и различных ее вариантов остается неизученной [13].

Более чем у половины детей с острой крапивницей выявляются и другие аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, лекарственная аллергия) [12].

Кодирование по МКБ-10

Крапивница (L50):

L50.0 Аллергическая крапивница

L50.1 Идиопатическая крапивница

L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры

L50.3 Дермографическая крапивница

L50.4 Вибрационная крапивница

L50.5 Холинергическая крапивница

L50.6 Контактная крапивница

L50.8 Другая крапивница

L50.9 Крапивница неуточненная

Примеры формулировки диагноза

- Хроническая идиопатическая крапивница, обострение.
- Острая аллергическая крапивница. Пищевая аллергия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно современным представлениям (Согласительный документ по определению, классификации, диагностике и лечению крапивницы EAACI/GA²LEN/EDF/WAO¹, Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria [9]), крапивница классифицируется:

1) по продолжительности проявлений:

- острая крапивница — спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечков на протяжении временного периода менее 6 нед;
- хроническая крапивница — спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечков на протяжении временного периода более 6 нед;

2) по подтипам (табл. 2), при этом у одного больного может быть два и более подтипов крапивницы.

Такие заболевания, как пигментная крапивница (кожный мастоцитоз), уртикарный васкулит, аутовоспалительные синдромы (например, криопиринассоциированный периодический синдром), а также ангиоотеки, не связанные с медиаторами тучных клеток (например, ангиоотеки, связанные с брадикинином), в настоящее время не рассматриваются как подтипы крапивницы вследствие кардинального отличия патофизиологических механизмов (табл. 3) [9].

ДИАГНОСТИКА

Анамнестические данные — основной инструмент в диагностике крапивницы. Если не выявлены причины хронической крапивницы, ее считают идиопатической.

Жалобы и анамнез

- Рекомендовано тщательно собрать полный анамнез [4–9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C*).

1 EAACI (от European Academy of Allergology and Clinical Immunology) — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии; GA²LEN (от Global Allergy and Asthma European Network) — Глобальная Европейская сеть по астме и аллергии; EDF (от European Dermatology Forum) — Европейский дерматологический форум; WAO (от World Allergy Organization) — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 2. Европейская классификация подтипов крапивницы (проявляющейся в виде волдырей и/или ангиоотеков) [9]

Table 2. European classification of urticaria subtypes (manifested in the form of wheals and / or angioedema) [9]

Хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница	Индукцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотеков в период от 6 нед и более вследствие известных [#] и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм* Холодовая крапивница** Замедленная крапивница от давления*** Солнечная крапивница Тепловая крапивница**** Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

Примечание. # — например, аутореактивность, т.е. наличие аутоантител, активирующих базофилы. Формы, так же известные как: * — дермографическая крапивница, ** — холодная контактная крапивница, *** — крапивница от давления, **** — тепловая контактная крапивница.

Note. # — for example, autoreactivity, i.e. the presence of autoantibodies that activate basophils. Forms, also known as: * — dermatographic urticaria, ** — cold contact urticaria, *** — pressure urticaria, **** — heat contact urticaria.

Таблица 3. Заболевания, исторически имеющие отношение к крапивнице, а также синдромы, сопровождающиеся волдырями/ангиоотеком

Table 3. Diseases historically related to urticaria, as well as blistering / angioedema syndromes

Пигментная крапивница (кожный мастоцитоз)
Уртикарный васкулит
Семейная холодовая крапивница (васкулит)
Негистаминергический ангиоотек (например, наследственный ангионевротический отек)
Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой
Криопиринассоциированные синдромы (уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, головные боли), такие как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэллса (крапивница-глухота-амилоидоз), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID)
Синдром Шницлера (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия)
Синдром Глейча (эпизодический ангиоотек с эозинофилией)
Синдром Уэллса (гранулематозный дерматит с эозинофилией)
Буллезный пемфигоид (пребуллезная стадия)

Комментарий. При сборе анамнеза при крапивнице следует ориентироваться на вопросы, представленные в Приложении Г1. Правильно и полно собранный анамнез и оценка клинических проявлений позволяют составить дальнейший план обследования и четкий алгоритм дифференциальной диагностики, минимизируя вероятность гипердиагностики и неправильной интерпретации полученных данных.

- При наличии сопутствующих аллергических заболеваний рекомендуется тщательно собрать аллергологический анамнез для выявления возможной связи крапивницы с аллергией [4–9, 12] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Вопросы для определения аллергического характера крапивницы представлены в Приложении Г2.

- Как для острой, так и для хронической крапивницы рекомендовано проведение оценки степени тяжести (активности) заболевания [4–9, 12] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Для оценки степени тяжести крапивницы используется балльная шкала «Индекс активности крапивницы 7» (Urticaria Activity Score, UAS 7, Приложение Г3), которая представляет собой суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом или его представителями каждые 24 ч за 7 последовательных дней [8, 9]. Сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимум 42 балла. Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотеков.

Физикальное обследование

Крапивница — диагноз, прежде всего, клинический; каждый пациент с крапивницей должен пройти полное физикальное обследование [4–9, 12] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Характерными симптомами при крапивнице являются преходящие эритематозные волдыри (уртикарнии) розового или красного цвета, часто сопровождаемые зудом (рис. 1), размером от нескольких миллиметров или сантиметров (до 10 см в диаметре — гигантские уртикарнии),

Рис. 1. Острая крапивница [14]

Fig. 1. Acute urticaria [14]



Таблица 4. Характерные признаки волдыря и ангиоотека

Table 4. Characteristic features of wheal and angioedema

Признак	Волдырь (уртикария)	Ангиоотек
<i>Патоморфологическая картина</i>		
Локализация	Сосочковый слой дермы, эпидермис	Ретикулярный слой дермы
Расширение сосудов	Значительное	Часто значительное
Отек	Незначительный	Значительный подкожный/подслизистый
Периваскулярный инфильтрат	Состоит из нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов	Небольшой или отсутствует
<i>Клиническая картина</i>		
Локализация	Кожа	Кожа и слизистые оболочки
Длительность	<24 ч	24–48 ч (иногда до 72 ч)
Цвет элемента	Красный	Розовый или бесцветный
Зуд	Почти всегда, иногда с ощущением жжения	Не всегда
Боль, напряжение	Редко	Часто

четко ограниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи (табл. 4), пропадающие при надавливании.

Локализация волдырей может быть любой, за исключением слизистых оболочек, поражение которых более характерно для ангионевротического отека, развивающегося в 50% случаев крапивницы.

Зуд может отмечаться на свободных от высыпаний участках кожи, обычно усиливается к вечеру.

Лабораторная диагностика

- Рутинное обследование для выявления причин заболевания всех пациентов с однократным эпизодом острой спонтанной крапивницы не рекомендуется (табл. 5) [8, 9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. В случаях подозрения на IgE-опосредованную крапивницу, обусловленную пищевой аллергией, или крапивницу, вызванную нестероидными противовоспалительными средствами, а также другими выявленными факторами, следует рассмотреть назначение аллергообследования и провести образовательную беседу с пациентом с целью исключения повторных эпизодов.

Таблица 5. Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной крапивницей

Table 5. Recommended diagnostic tests for patients with spontaneous urticaria

Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Острая идиопатическая (спонтанная)	В большинстве случаев не показано	В большинстве случаев не показано
Хроническая идиопатическая (спонтанная)	Клинический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ)	<p>Определение уровней:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тиреоглобулина, тиреопероксидазы, тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину • триптазы • антинуклеарных антител • С3/С4 компонентов комплемента • белковых фракций • D-димера. <p>Аллергообследование (кожные тесты или определение специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) и/или диагностическая элиминационная диета).</p> <p>Тесты для исключения физической крапивницы.</p> <p>Биопсия кожи.</p> <p>Исключение/подтверждение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инфекционных заболеваний (а также наличия <i>Helicobacter pylori</i>) • паразитарной инвазии. <p>Тест с аутологичной сывороткой</p>

- В случае хронической спонтанной крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования (см. табл. 5). Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания [8, 9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

- Определение уровня общего IgE при крапивнице в большинстве случаев малоинформативно и не должно использоваться как скрининговый метод диагностики крапивницы [4, 5, 8] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендовано сокращение объема обследования при клинически значимых находках и в случае положительного ответа на терапию [4, 5, 8, 9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Следует учесть тот факт, что диагностические тесты (как для подтверждения индуцированной формы, так и аутоиммунной) ограничены к проведению у детей вследствие отсутствия стандартизованных подходов к оценке результатов в детской практике.

Диагностические тесты для выявления физической крапивницы, за исключением дермографической, не

стандартизованы для проведения у детей (Приложение Г6). Условия проведения тестов должны быть определены врачом-аллергологом с учетом возраста ребенка и его психофизиологических особенностей. При индуцируемой крапивнице тест проводят до выявления порога провоцирующего фактора. Для исключения ложноотрицательных результатов тестирования целесообразно отменить антигистаминные лекарственные средства за 48 ч до их проведения.

Для диагностики хронической крапивницы можно использовать тест с аутологичной сывороткой (условия проведения аналогичны кожному тестированию с аллергенами).

Иная диагностика

- Рекомендовано проведение консультации аллерголога-иммунолога всем пациентам [4, 5, 8] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).
- Рекомендовано проведение консультации дерматовенеролога для верификации элементов сыпи, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кожи, биопсии кожи [4, 5, 8] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

По показаниям при подозрении на соответствующие патологии или для их исключения рекомендовано проведение консультаций ревматолога, онколога, паразитолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога, психиатра, гематолога, пульмонолога [4, 5, 8] (сила рекомендаций 1; уровень достоверности доказательств С).

Дифференциальная диагностика

- Рекомендована дифференциальная диагностика с заболеваниями, сопровождающимися волдырями и/или ангиоотеком по алгоритму (Приложение Г4) [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Дифференциальная диагностика крапивницы у детей часто бывает затруднительна. Ниже приводятся некоторые особенности течения крапивницы.

Боль и жжение не являются типичными симптомами при крапивнице, однако могут присутствовать при выраженной клинической картине, когда имеет место интенсивный отек мягких тканей, периваскулярный инфильтрат в местах уртикарных элементов. В таких случаях высыпания могут, напротив, не отличаться красным или розовым оттенком, а иметь более бледный цвет за счет сдавления сосудов дермы.

Принято считать, что при классическом течении элементы крапивницы не оставляют после себя гиперпигментации, однако в ряде случаев приходится сталкиваться с «отцветанием» подобных элементов, что по внешнему виду напоминает кровоподтеки (рис. 2). В силу значительного расширения сосудов уртикарных элементов может происходить их разрыв, что и приводит к подобного рода явлению.

Однако при обнаружении каких-либо признаков гиперпигментации следует провести дополнительный дифференциальный поиск.

Так, гиперпигментация при уртикарном васкулите (рис. 3) чаще отмечается на голених. Также характерным симптомом васкулита является пурпура, иногда пальпируемая в местах наибольшего сдавления, особенно на стопах (рис. 4). Ключевые вопросы для подтверждения/исключения васкулита у пациентов представлены в Приложении Г5.

Рис. 2. Острая крапивница с «отцветанием» [14]

Fig. 2. Acute urticaria pigmentosa [14]



Рис. 3. Уртикарный васкулит у мальчика 9 лет с фебрильной лихорадкой в течение 2 нед, артралгиями, лейкоцитозом, повышением С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемией. Папулезные, уртикарные элементы сыпи сохраняются более суток, местами сыпь в виде линейных «расчесов»

Fig. 3. Urticarial vasculitis in a 9-year-old boy with febrile fever for 2 weeks, arthralgia, leukocytosis, elevated C-reactive protein, hypergammaglobulinemia. Papules and urticarial rash persist for more than a day, in some places rash is presented as linear scratches



Рис. 4. Васкулит [14]: пальпируемая пурпура на стопах

Fig. 4. Vasculitis [14]: palpable purpura on the feet



Исключения аутовоспалительных синдромов требует сыпь уртикарного и пятнисто-папулезного характера, отмечаемая с рождения (рис. 5–7).

В ряде случаев при острой крапивнице имеет место отек мягких тканей вокруг суставов, появление которого обусловлено наличием вокруг сустава выраженных уртикарных сливных элементов. При этом могут отмечаться болезненность мягких тканей при пальпации без ограничения объема пассивных движений. Вместе с тем, редко, но встречаются островоспалительные изменения суставов при крапивнице. Однако этот симптом в обязательном порядке требует исключения системного заболевания.

Следует помнить, что на фоне острой инфекции могут возникать характерная для конкретного заболевания экзантема, а также острая крапивница, триггером которой могут быть лекарства, гомеопатические препараты или средства народной медицины на растительной основе.

ЕЧНО-экзантема. Характеризуется эритематозной пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью, исчезающей

Рис. 5. Поражение кожи при CINCA/NOMID синдроме: уртикарные высыпания на лице, местами сливные, отмечаемые с рождения

Fig. 5. Skin lesions in CINCA / NOMID syndrome: urticarial skin rash on the face, sometimes with merging lesions, presented at birth



Рис. 6. Поражение кожи при CINCA/NOMID синдроме: уртикарные высыпания на конечностях, местами сливные, отмечаемые с рождения

Fig. 6. Skin lesions in CINCA / NOMID syndrome: urticarial skin rash on the limbs, sometimes with merging lesions, presented at birth



Рис. 7. Поражение кожи при CINCA/NOMID синдроме: уртикарные высыпания на туловище, конечностях

Fig. 7. Skin lesions in CINCA / NOMID syndrome: urticarial skin rash on the body, on the limbs



Рис. 8. ЕЧНО-экзантема

Fig. 8. ECHO-exanthem



при надавливании, не сопровождающейся зудом (рис. 8). Появляется, как правило, после 3 или 6 сут лихорадки, начинаясь с кожи в области шеи и вокруг ушей, постепенно распространяясь по всему телу. По-видимому, отсутствие ярких катаральных явлений и появление высыпаний при купировании лихорадки заставляет думать некоторых врачей об аллергической этиологии сыпи.

Парвовирусная инфекция. При этом инфекционном заболевании отмечается пятнистая, пятнисто-папулезная, «кружевная» эритематозная сыпь, не сопровождающаяся зудом, распространяющаяся на лицо, конечности и туловище. Отличительный признак — симптом «нашлепанных щек» (рис. 9).

Лекарственная экзантема. Многие лекарственные препараты (табл. 6) способствуют развитию так называемой лекарственной экзантемы.

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 нед (в случае приема карбамазепина) [12]. Наиболее часто



Рис. 9. Ребенок с парвовирусной инфекцией: симптом «нашлепанных» щек

Fig. 9. A child with a parvovirus infection: slapped cheek syndrome

Таблица 6. Этиологические факторы лекарственной экзантемы [8]

Table 6. Etiological factors of drug-induced exanthema [8]

Группа препаратов	Препараты (примеры)
Антибиотики и препараты химиотерапии	Ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины, ко-тримоксазол, налидиксовая кислота, блеомицин
Противосудорожные препараты и нейролептики	Карбамазепин, хлорпромазин, фенитоин
Нестероидные противовоспалительные препараты	Напроксен, пироксикам
Другие лекарства	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, пеницилламин, препараты золота

лекарственную экзантему у детей можно наблюдать при инфекционном мононуклеозе, в терапии которого необоснованно используются аминопенициллины (рис. 10). При инфекции вируса герпеса 6-го типа наблюдаются тяжелые реакции гиперчувствительности на карбамазепин, что носит название DRESS-синдром (drug rash + eosinophilia + systemic symptoms, лекарственная сыпь + эозинофилия + системные симптомы).

Ниже приведены заболевания, требующие дифференциальной диагностики с крапивницей при помощи

Рис. 10. Лекарственная экзантема на амоксициллин

Fig. 10. Amoxicillin-induced exanthema



специфических методов диагностики и консультации соответствующих специалистов (ревматолога, дерматовенеролога, аллерголога-иммунолога, пульмонолога, гематолога, онколога):

- лекарственная экзантема;
- наследственный ангиоотек;
- семейная холодовая крапивница;
- уртикарный васкулит;
- пигментная крапивница/мастоцитоз;
- системная красная волчанка;
- дерматомиозит;
- смешанные заболевания соединительной ткани;
- ювенильный идиопатический артрит;
- аутовоспалительный синдром (семейная средиземноморская лихорадка, CAPS, TRAPS, гипер-IgD-синдром);
- гранулематоз Вегенера;
- синдром Чарджа–Стросса;
- узелковый полиартериит;
- злокачественные новообразования.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Лечение крапивницы включает:

- 1) идентификацию и элиминацию (исключение воздействия) возможных причинно-значимых факторов;
- 2) фармакотерапию, направленную на предотвращение дегрануляции и/или воздействия медиаторов тучных клеток.

Основной принцип лечения — применение лекарственных средств в минимально необходимом объеме.

Согласно международному консенсусу, подходы к терапии крапивницы у детей аналогичны таковым у взрослых, однако, учитывая небольшой объем доказательной базы по лечению детей с данной патологией, должны применяться с осторожностью [9].

Лечение крапивницы можно разделить на несколько ступеней (Приложение Г7) [9].

- В качестве препаратов первой линии рекомендовано использовать неседативные антигистаминные средства II поколения — H_1 -АГ [4, 5, 7–9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий:

- дезлоратадин: у детей с 6 мес до 1 года — по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет — по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет — по 2,5 мг (5 мл) 1 раз/сут в форме сиропа, старше 12 лет — по 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз/сут;
- левоцетиризин: детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель, детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг (1 таблетка);
- лоратадин^{Ж, ВК} применяют у детей старше 2 лет: детям с массой тела менее 30 кг — по 5 мг 1 раз/сут, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз/сут;
- рупатадина фумарат применяют у детей старше 12 лет: рекомендуемая доза — 10 мг 1 раз/сут;
- фексофенадин: у детей 6–12 лет — по 30 мг 1 раз/сут, старше 12 лет — по 120–180 мг 1 раз/сут;
- цетиризин^{Ж, ВК}: детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет — по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг (1 таблетка) однократно или по 5 мг 2 раза в день.
- При отсутствии особых показаний у детей с крапивницей не рекомендовано применение седативных антигистаминных препаратов I поколения [3, 4, 6, 7, 10, 15] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению H_1 -АГ II поколения, кратким курсом может быть назначен диметиден (режим дозирования: пациентам от 1 мес до 1 года — по 3–10 капель на прием 3 раза/сут).

Необходимо помнить, что антигистаминные препараты 1-го поколения лишь на 30% блокируют H_1 -рецепторы, обладают выраженным нежелательным седативным эффектом, так как из-за высокой чувствительности к липидам легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду гистаминовых рецепторов 1-го типа и мускариновых рецепторов центральной нервной системы. Использование данных препаратов может усиливать вялость и сонливость, ухудшает концентрацию внимания; их длительное и регулярное применение может ухудшать когнитивные функции. К тому же из-за М-холинолитического (атропиноподобного) действия эти препараты не рекомендуется назначать детям при наличии у них наряду с крапивницей таких заболеваний, как бронхиальная астма или аллергический ринит.

- При сохранении симптомов более 2–4 нед или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу антигистаминного препарата II поколения H_1 -АГ рекомендуется увеличить в 2 раза (вторая линия терапии) [9] (сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Согласно международному консенсусу, для взрослых пациентов с крапивницей в данной ситуации рекомендуется повышение дозы H_1 -АГ II поколения в 2–4 раза. У детей в связи с недостаточностью доказательной базы следует придерживаться такой тактики лечения с осторожностью: для пациентов детского возраста решение об увеличении дозы H_1 -АГ II поколения следует принимать индивидуально и по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии).

- Не рекомендовано одновременное применение нескольких H_1 -АГ [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).
- При хронической идиопатической крапивнице, в случае если симптомы сохраняются более 2–4 нед на фоне лечения H_1 -АГ II в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), рекомендуется перейти к 3-й линии терапии, которая предусматривает добавление к H_1 -АГ II поколения омализумаба [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Применение омализумаба при хронической идиопатической крапивнице обусловлено его высокой эффективностью и безопасностью. Пациентам в возрасте 12 лет и старше с хронической идиопатической крапивницей, резистентной к терапии антигистаминными препаратами, рекомендуется назначать омализумаб в дозировке 300 мг/4 нед подкожно. Максимальный эффект достигается через 12 нед лечения, длительность курса зависит от достигнутого эффекта.

- При неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H_1 -АГ II и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 мес или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствии омализумаба) возможно назначение циклоспорина А в дополнение к H_1 -АГ II [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Диапазон начальной дозы — 2,5–5 мг/кг в сутки в 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг в сутки не позволяет достичь удовлетворительного

ответа в течение 2 нед, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. При возникновении рецидива проводят повторный курс. Несмотря на то, что 8-недельного курса лечения может быть достаточно, было показано, что терапия продолжительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится. Назначается при условии обязательного мониторинга концентрации мочевины, магния, креатинина сыворотки крови и артериального давления.

Согласно Инструкции к препарату, в показаниях к применению отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации [9]. Кроме того, согласно инструкции, циклоспорин А не разрешен к применению у детей, поэтому его назначение осуществляют по решению врачебной комиссии медицинской организации с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии) после подписания информированного согласия родителями/законными представителями и ребенком в возрасте старше 14 лет.

- При тяжелом течении крапивницы, распространенном уртикарном поражении, особенно в сочетании с ангионевротическим отеком, для купирования острых проявлений рекомендовано назначение кратковременного курса системных глюкокортикостероидов на любой ступени терапии [4, 5, 8, 9] (сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. В случае тяжелого течения крапивницы, при развитии ангионевротического отека возможно назначение преднизолона по 1–2 мг/кг в сутки (не более 50 мг/сут) обычно длительностью 3–7 сут. Постепенной отмены глюкокортикостероидов при коротком курсе терапии не требуется.

- При развитии симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности рекомендовано незамедлительное введение эпинефрина [4, 5, 8, 9].

Комментарий. При развитии симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности необходимо введение эпинефрина (подкожно или внутримышечно по 10 мкг/кг, максимально — до 0,3 мг), при необходимости введения этих доз повторяют через каждые 15 мин (до 3 раз).

- В качестве альтернативной терапии в индивидуальных случаях возможно назначение препаратов, используемых в клинической практике, но не имеющих достаточной доказательной базы (Приложение Г8) [4, 5, 8, 9] (сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Монтелукаст назначают детям с 2 до 5 лет в дозе 4 мг/сут, от 6 до 14 лет — 5 мг/сут, старше 15 лет — 10 мг/сут.

Согласно Инструкции, в показаниях к применению препарата отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации [9], в связи с чем назначение его осуществляется по решению врачебной комиссии медицинской организации с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии) после подписания информированного согласия родителями/законными представителями и ребенком в возрасте старше 14 лет.

- В случае выраженного интенсивного зуда, влияющего на активность и сон, рекомендовано назначение анксиолитической терапии: гидроксизин по 1–2 мг/кг, разделенных на несколько приемов, на

несколько (3–5) дней [4, 5, 8] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

- Не рекомендовано рутинное назначение топических глюкокортикостероидов [9] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Топические глюкокортикостероиды, как правило, неэффективны при крапивнице, в связи с чем их, а также другие местные препараты следует назначать только по решению врача-аллерголога.

- Рекомендовано рассмотреть вопрос об эрадикации инфекционных агентов и инвазий, лечении хронического воспалительного процесса в случае исключения других возможных причин крапивницы и наличия вероятности связи инфекций и инвазий с крапивницей [3, 4, 7, 10] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. К настоящему времени недостаточно доказательств эффективности эрадикации инфекционных возбудителей, в т.ч. *Helicobacter pylori*, у пациентов с хронической крапивницей, однако, по данным ряда исследователей, вирусы, бактерии, грибы и паразиты могут являться этиологическими факторами крапивницы [16–18].

Хирургическое лечение

Не требуется.

Режим и диета

- Рекомендуется соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением предполагаемых (анамнестически или подтвержденных лабораторно) и облигатных аллергенов, пищевых добавок, натуральных салицилатов, неидентифицированных ароматических субстанций в продуктах и напитках [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Исключение из рациона пищевого аллергена приводит к улучшению через 24–48 ч. При псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты наступает через 2–3 нед. Диета может быть эффективна и при хронической крапивнице: по результатам некоторых исследований показана эффективность элиминации псевдоаллергенов и продуктов питания, содержащих гистаминолибераторы (ферментированные сыры, квашеная капуста, вяленая ветчина и говяжьи сосиски, свиная печень, консервированный тунец, консервированная копченая селедочная икра, маринованная сельдь, шпинат, томаты; сыры рокфор, камамбер, бри, чеддер; шоколад, бобы какао и др.).

Строгую элиминационную диету отменяют в случае ее неэффективности в течение 1–2 мес [19, 20].

- Рекомендовано исключить употребление лекарственного/ых препарата/ов, предположительно вызвавшего крапивницу [9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А*).

Комментарий. У пациентов с крапивницей рекомендуется замена принимаемых препаратов со свойствами гистаминолибераторов на ЛС других классов: следует исключить прием ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (у больных с доказанной непереносимостью НПВП, у остальных пациентов с крапивницей — в период обострения заболевания).

- Рекомендовано дозировать физическую нагрузку и уменьшить влияние стрессовых факторов [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Рекомендация может оказать благоприятное воздействие на пациентов с холинергической крапивницей [21, 22]. В случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы следует отказаться от тесной одежды, переноса тяжестей, избегать длительных пеших походов и т.п.

- Рекомендуется избегать условий, при которых возникает переохлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).
- При солнечной крапивнице рекомендуется избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать солнцезащитные средства [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Обычно не требуется.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Уменьшение частоты и продолжительности обострений аллергической крапивницы достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, а также элиминацией аллергенов и соблюдением диеты.

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

Ведение пациентов

Эпизод острой крапивницы без дальнейшего рецидивирования обычно не требует углубленного обследования; детей наблюдает в амбулаторно-поликлинических условиях врач-педиатр, по показаниям проводятся консультации специалистов.

Детей с хронической крапивницей наблюдает в амбулаторных условиях врач-аллерголог-иммунолог (либо дерматолог, кратность — 1 раз в 3–6 мес вне обострения). Комплексное обследование с динамическим контролем состояния, консультации других специалистов по показаниям проводятся детям 1 раз в 6–12 мес в зависимости от степени тяжести и характера течения процесса — по показаниям амбулаторно / в дневном стационаре.

Показания к госпитализации

1. Тяжелые формы острой крапивницы и ангионевротический отек в области гортани с риском асфиксии.
2. Крапивница, сопровождающая анафилаксию.
3. Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и ангионевротический отек, торпидные к амбулаторному лечению.

Длительность стационарного этапа оказания медицинской помощи детям при крапивнице (в том числе в условиях дневного пребывания) зависит от степени тяжести состояния пациента, нозологической формы крапивницы, скорости и степени достижения клинического эффекта терапии и может составлять в среднем от 7 до 14 койко-дней.

Каждый врач должен информировать родителей о характере заболевания и всех рисках, связанных с обострением состояния, обеспечить индивидуальным

Таблица 7. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи**Table 7.** Organizational and technical aspects of medical care

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая, неотложная, экстренная
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	Нет

Таблица 8. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при крапивнице, ангионевротическом отеке (коды по МКБ-10: L50; T78.3) (Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н)**Table 8.** Criteria for the quality of specialized medical care for adults and children with urticaria, angioedema (codes according to МКБ-10: L50; T78.3) (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 10.05.2017 № 203н)

№ п/п	Критерий качества	Сила рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена терапия антигистаминными препаратами и/или препаратами группы системных глюкокортикостероидов и/или препаратами группы иммунодепрессантов (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	1	A
2	Выполнен осмотр врачом аллергологом-иммунологом и/или дерматовенерологом при повторных эпизодах крапивницы и/или ангионевротического отека	1	C
3	Достигнуто исчезновение или уменьшение площади и выраженности высыпаний	2	C

планом и памяткой с четко разработанным кратким алгоритмом действий. Крайне важно обучить родителей, родственников, учителей и, при возможности, ребенка, правильной тактике действий, особенно в случае риска развития жизнеугрожающего состояния.

Целесообразным является введение в практику «паспорта аллергика» с указанием краткой информации о возможных реакциях и способах их купирования, а также проведение коллективных обучающих занятий в рамках аллергошколы.

В случае хронической или рецидивирующей крапивницы рекомендовано использовать Индекс активности крапивницы 7 (UAS7) для оценки течения болезни, контроля симптомов и эффективности терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

В целом прогноз при крапивнице благоприятный. У большинства пациентов клинические проявления со временем уменьшаются.

Однако крапивница у детей всегда требует пристального внимания, и любому врачу следует помнить следующее:

- при острой крапивнице, сопровождающей анафилактическую реакцию, отсутствие медицинской помощи и промедление в ее оказании может оказаться фатальным;
- при холодовой крапивнице после купания в холодной воде пациент может погибнуть вследствие системных проявлений (падение артериального давления, удушье);
- отек гортани без оказания помощи фатален;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):505–511. doi: 10.1111/bjd.12991.

- для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения;
- острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 7, 8)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-866>

Л. Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

2. Greaves MW. Chronic urticaria. *NEngl J Med*. 1995;332(26):1767–1772. doi: 10.1056/nejm199506293322608.

3. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. doi: 10.1056/nejmcp011186.

4. Аллергия у детей: от теории — к практике. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике. / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detej: ot teorii — k praktike. Series: Sovremennaja pediatrija: ot teorii — k praktike. Ed by LS Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
5. Аллергология и иммунология (Клинические рекомендации для педиатров). / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. 3-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с. [Allergologija i immunologija dlja pediatrov (Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov). Ed by AA Baranov, RM Haitov. 3th ed. revised and updated. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 256 p. (In Russ).]
6. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. — М.: Практическая медицина; 2012. — 364 с. [Kolkhir PV. Krapivnitsa i angiootek. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 364 p. (In Russ).]
7. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's allergy: Principles and practice. 7th ed, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds), Mosby, St. Louis 2009. 1205 p.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы [интернет]. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. — 34 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu krapivnitsy [Internet]. Moscow: Rossijskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2015. 34 p. (In Russ).] Доступно по: http://expodata.info/wp-content/uploads/2016/02/11_Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-krapivnitsy.pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
10. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
11. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102–108. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x.
12. Петер Г. Хегер. *Детская дерматология*. — М.: Издательство Панфилова / Бином. Лаборатория знаний; 2013. — 634 с. [Peter G. Kheger. *Detskaya dermatologiya*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova / Binom. Laboratoriya znaniy; 2013. 634 p. (In Russ).]
13. Maxim E, Aksut C, Tsoi D, Dellavalle R. Global burden of urticaria: insights from the 2016 global burden of disease study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):567–569. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.026.
14. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. *Лихорадочные синдромы у детей*. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 208 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradochnye sindromy u detej*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 208 p. (In Russ).]
15. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x.
16. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites — a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308–332. doi: 10.1111/all.12818.
17. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(1):18–22. doi: 10.2500/aap.2016.37.3915.
18. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):295–302. doi: 10.2500/aap.2014.35.3764.
19. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(4):257–262. doi: 10.1007/s00403-011-1203-3.
20. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A popular myth — low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria — fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):650–655. doi: 10.1111/jdv.13966.
21. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(4):344–348 e341. doi: 10.1016/j.anai.2016.01.016.
22. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — the EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, д.м.н., профессор, почетный председатель Исполкома Союза педиатров России

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, д.м.н., профессор, председатель Исполкома Союза педиатров России

Хаитов Р.М., акад. РАН, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)

Ильина Н.И., профессор, д.м.н., первый вице-президент, генеральный директор РААКИ

Вишнёва Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Алексеева А.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Калугина В.Г., член Союза педиатров России

Селимзянова Л.Р., к.м.н., член Союза педиатров России

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Таблица A2. Схема для оценки уровня рекомендаций

Table A2. Scheme for assessing the level of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1A Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1B Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1C Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего просили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего просили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций (табл. A2).

Таблица А2. Схема для оценки уровня рекомендаций (Окончание)

Table A2. Scheme for assessing the level of recommendations (End)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств) пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация. Альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Приложение А3. Связанные документы

Порядок оказания медицинской помощи

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 07.11.2012 № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской

помощи населению по профилю «аллергология и иммунология»».

Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при крапивнице, ангионевротическом отеке (коды по МКБ-10: L50; T78.3)

1. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»

Приложение Г1. Основные вопросы при сборе анамнеза при крапивнице

1. Описание элементов пациентом/представителями пациента. Основная жалоба — зуд или жжение кожи в месте образования волдыря
2. Наличие и/или отсутствие ангиоотек и их локализация
3. Начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы (более или менее 6 нед)
4. «Продолжительность жизни» одного элемента (от нескольких минут до нескольких часов, но не более 24 ч). При острой крапивнице уртикарии исчезают быстрее (в течение нескольких часов)
5. Цикличность появления элементов (время суток, день менструального цикла)
6. Наличие вторичных изменений: следует уточнить, исчезает элемент бесследно или оставляет пигментацию, сосудистый рисунок, шелушение
7. Эффективность H ₁ -антигистаминных лекарственных средств: следует оценить предшествующее лечение
8. Наличие атопических заболеваний, крапивницы или уртикарного дермографизма в личном и семейном анамнезе
9. Связь обострения с приемом ацетилсалициловой кислоты и/или прочих нестероидных противовоспалительных либо других лекарственных препаратов
10. Наличие физических стимулов обострения крапивницы (механические, термические; физическая нагрузка)

11. Выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов, выезда в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещение мест общественного питания
12. Связь обострений с приемом пищи
13. Увлечения ребенка (рисование и т.п.)
14. Результаты ранее проведенного обследования
15. Продолжительность и периодичность заболевания
16. Психосоматические и психиатрические расстройства
17. Наличие стресса, стрессовых факторов
18. Наличие заболеваний и состояний, ассоциированных с хронической крапивницей*: — вирусные инфекции (например, гепатит А и В); — паразитарные инвазии; — грибковые поражения (например, кандидоз); — хронические воспалительные поражения пищеварительной системы (гастрит, ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i> , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, холецистит); — аутоиммунные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, CAPS и TRAPS синдромы; аутоиммунный тиреоидит); — паранеоплазия

Примечание. * — в данном случае крапивница не является непосредственно заболеванием, и ее следует расценивать как симптом основного заболевания.

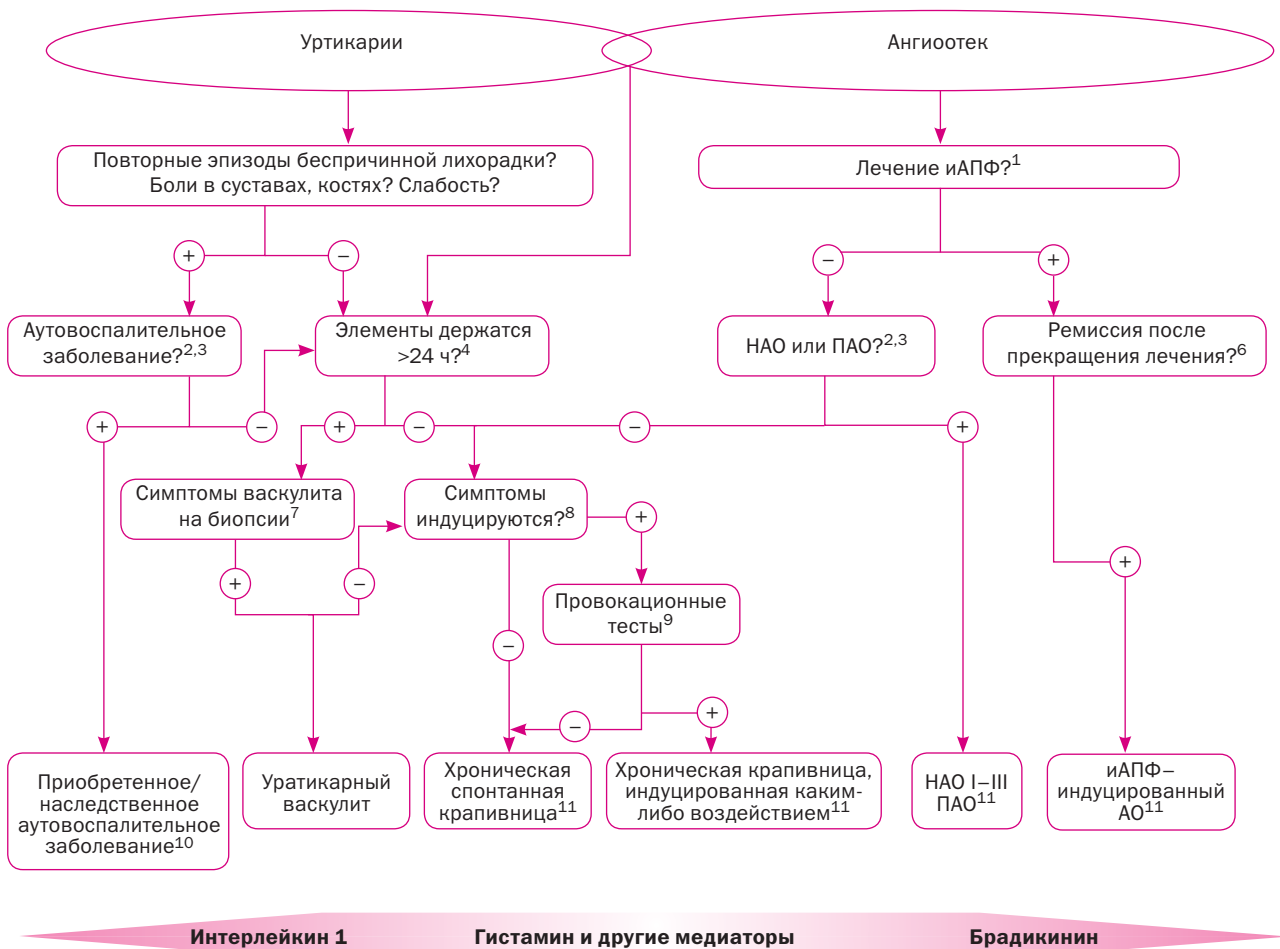
Приложение Г2. Вопросы для определения аллергического характера крапивницы

1. Как быстро появляются симптомы крапивницы после контакта с причинным аллергеном?
2. Есть ли связь между симптомами, употреблением пищевых продуктов, физической нагрузкой?
3. Появляются ли симптомы только после контакта с аллергеном, к которому у пациента есть гиперчувствительность (шерсть кошки и других животных, пыльца растений и т.д.)?
4. Могут ли симптомы быть вызваны лекарственными препаратами, которые принимает пациент (ацетилсалициловая кислота / НПВП / антибиотики)?
5. Связано ли возникновение крапивницы с ужалением/укусами насекомых?

Приложение Г3. Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени тяжести ее течения по шкале UAS7

Степень	Количество волдырей	Кожный зуд
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Малое (< 20 волдырей за 24 ч)	Слабый (имеется, но не беспокоит)
2	Умеренное (20–50 волдырей за 24 ч)	Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность или сон)
3	Большое (> 50 волдырей за 24 ч или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность и/или сон)

Приложение Г4. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся наличием волдырей и/или ангиоотек
[9, адаптировано]



Примечание. НАО/ПАО — наследственный/приобретенный ангионевротический отек, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

1 — наряду с ингибиторами АПФ антагонисты рецепторов к ангиотензину II также могут вызывать ангиоотеки, хотя и реже, чем иАПФ;

2 — следует тщательно собрать семейный анамнез, уточнить возраст дебюта заболевания;

3 — определить уровень маркеров воспаления (СРБ, СОЭ), нейтрофильные инфильтраты при биопсии кожи, провести поиск мутаций генов на предмет врожденных периодических синдромов, сопровождающихся периодической лихорадкой (CAPS), если имеются веские подозрения;

4 — следует уточнить, как долго сохраняется отдельный элемент крапивницы;

5 — определить уровень C4-, C1-ингибиторов и их функцию, дополнительно — тесты на антитела к C1q- и C1-ингибитору при подозрении на приобретенный ангионевротический отек; провести поиск мутаций, если вышеперечисленные тесты в пределах нормы, но клиническая картина у пациента соответствует наследственному ангионевротическому отеку;

6 — если через 6 мес после отмены иАПФ не наступила ремиссия — исследуйте C1-ингибитор;

7 — имеются ли в биоптате пораженного участка кожи повреждения мелких сосудов сосочкового и ретикулярного слоев дермы и/или фибриноидные отложения периваскулярной и интерстициальной локализации, позволяющие предполагать уртикарный васкулит?

8 — следует уточнить, появляются ли уртикарии при физическом воздействии (тепло, холод, вибрация, давление, инсоляция и т.д.);

9 — рассмотреть проведение провокационного тестирования у пациента с предположительной индуцированной крапивницей (Приложение Г6) [22];

10 — приобретенные аутовоспалительные синдромы, включая синдром Шницлера, системный ювенильный идиопатический артрит, врожденные криопиринассоциированные синдромы (CAPS): семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэлса, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), гораздо реже — гипер-IgD-синдром; периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена-рецептора TNF (TRAPS);

11 — иногда возникновение рецидивирующего ангиоотека не связано ни с тучными клетками, ни с брадикинином: патогенетические механизмы остаются неизвестными, что классифицируется как «идиопатический ангиоотек».

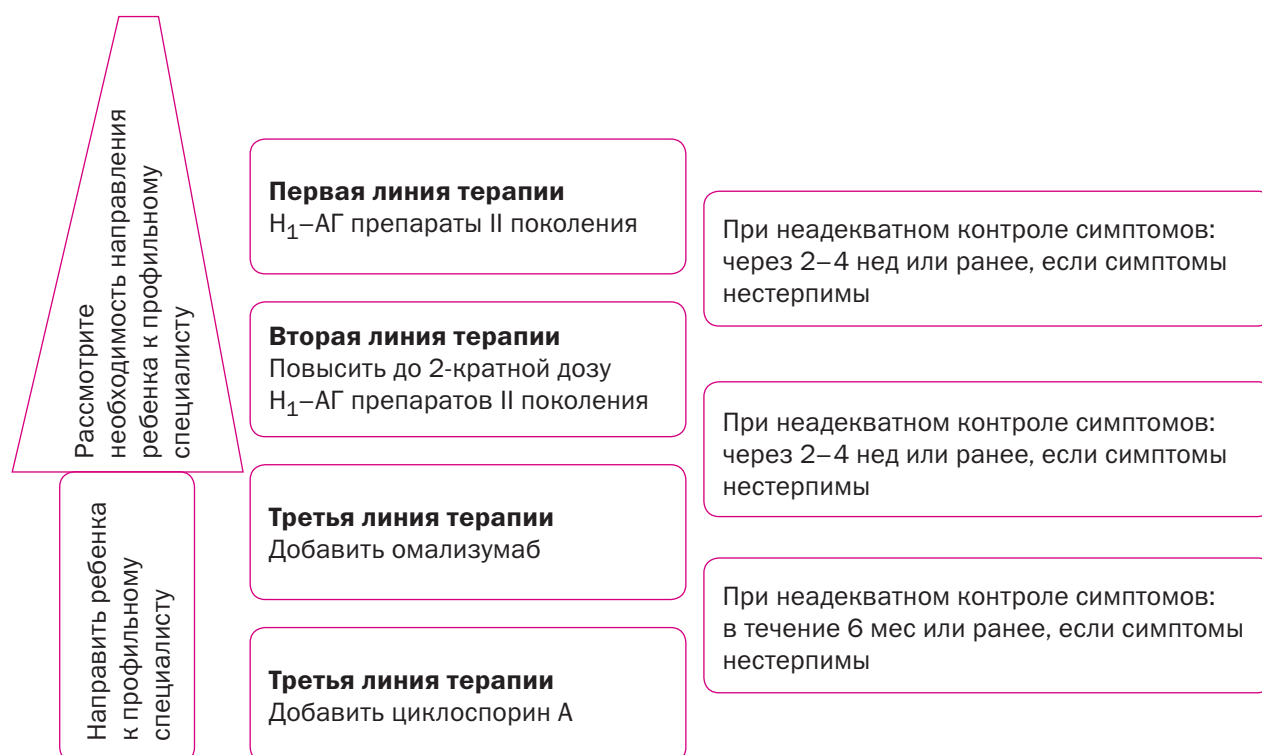
Приложение Г5. Ключевые вопросы для подтверждения/исключения васкулита у пациентов

Уртикарии существуют более 24 ч?
Для высыпаний более характерны жжение и боль, чем зуд?
Остаются ли на коже резидуальные геморрагии, пурпура, гиперемия?
Есть ли у пациента другие симптомы заболевания, например повышение температуры, артралгия, недомогание?

Приложение Г6. Диагностические тесты при физической и других типах крапивницы [9, адаптировано]

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Физическая крапивница	Холодовая контактная	Апликация кубика льда в область предплечья на 2–5 мин. Выполнение физических упражнений в течение 5 мин на холоде (4°C) для диагностики холодовой холинергической крапивницы. Пребывание в холодной комнате без одежды в течение 5–7 мин для диагностики системной холодовой крапивницы. При сопутствующем дермографизме нужно провести модифицированный тест: погрузить предплечье в холодную воду на 2–5 мин	Клинический анализ крови, СРБ, криопротеины
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением	Не показано
	Тепловая контактная	Тепловой провокационный тест	Не показано
	Солнечная крапивница	Ультрафиолет и видимый свет разной длины волны	Исключить другие фотодерматозы, в т.ч. фотосенсибилизацию на фоне приема некоторых антибиотиков (например, ципрофлоксацина, доксициклина), фитопрепаратов, содержащих зверобой
	Дермографическая крапивница	Вызвать дермографизм	Клинический анализ крови, СРБ
Другие типы	Аквагенная крапивница	Приложить влажную ткань, смоченную водой температуры тела, на 10–20 мин	Не показано
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка и горячая ванна (40–45°C) на 10–20 мин	Не показано
	Контактная крапивница	Патч- или прик-тесты	Не показано
	Анафилаксия/ крапивница, провоцируемая физической нагрузкой	Физическая нагрузка с/без пищевых продуктов в зависимости от данных анамнеза	Не показано

Приложение Г7. Ступени лечения крапивницы [9]



Комментарий. При тяжелом обострении короткий курс системных глюкокортикостероидов (3–7 дней, максимум 10 дней) может быть проведен на любой ступени терапии.

Приложение Г8. Альтернативные мероприятия и препараты для лечения крапивницы*

Воздействие	Препарат/вмешательство	Показание
Диета	Диета с исключением псевдоаллергенов	Хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница
Иммуносупрессия	Метотрексат**	Хроническая спонтанная крапивница ± замедленная крапивница от давления
	Микофенолата мофетил**	Аутоиммунная хроническая спонтанная крапивница
Блокада лейкотриеновых рецепторов	Монтелукаст**	Хроническая спонтанная крапивница, замедленная крапивница от давления
Симптоматическое лечение кожного зуда	Гидроксизин	Острая и хроническая спонтанная крапивница

Примечание.

* — данные рекомендации имеют низкий уровень доказательной базы, однако клинический опыт показывает, что они могут быть рассмотрены в ряде ситуаций по индивидуальным показаниям [9].

** — согласно инструкции, в показаниях для применения препарата отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации [9]. В связи с этим применение препарата у детей с крапивницей возможно по решению врачебной комиссии медицинской организации с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии) при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Приложение Г9. Расшифровка примечаний

...Ж — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р).

...ВК — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицин-

ского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р).