

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}, Н.И. Ильина⁴, А.А. Кубанов⁵, Е.Р. Аравийская⁶, Н.Г. Астафьева⁷, В.Т. Базаев⁸, Е.Ю. Борзова^{2, 9}, Е.А. Вишнева^{1, 3}, Ю.А. Галлямова¹⁰, И.В. Данилычева⁴, О.Г. Елисютина⁴, Л.Ф. Знаменская⁵, В.Г. Калугина¹, А.Э. Карамова⁵, Ю.Г. Левина^{1, 3}, Р.Я. Мешкова¹¹, О.Ю. Олисова², Г.А. Новик¹², А.В. Самцов¹³, Л.Р. Селимзянова^{1, 2, 3}, Е.В. Соколовский⁶, Е.С. Феденко⁴, О.С. Федорова¹⁴, Д.С. Фомина¹⁵, В.Р. Хайрутдинов¹³, В.В. Чикин⁵, А.Е. Шульженко¹⁶

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация
- ⁵ ГНЦДК, Москва, Российская Федерация
- ⁶ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁷ Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁸ СОГМА, Владикавказ, Российская Федерация
- ⁹ НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ РМАНПО, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ СмолГУ, Смоленск, Российская Федерация
- ¹² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹³ ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁴ СибГМУ, Российская Федерация
- ¹⁵ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к ведению пациентов с крапивницей

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: lsnamazova@yandex.ru

Союзом педиатров России совместно с Российской ассоциацией аллергологов и иммунологов и Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) разработаны новые клинические рекомендации для диагноза «крапивница» для взрослых и детей. Крапивница является распространенным заболеванием: различные ее клинические варианты диагностируются у 15–25% людей в популяции, при этом четверть случаев приходится на хроническую крапивницу. Распространенность острой крапивницы составляет 20%, среди детского населения — 2,1–6,7%, при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых. По данным систематического обзора и мета-анализа, хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет — до 1,1%. В статье рассматриваются особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза заболевания, особое внимание уделено вопросам дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены рекомендации по лечению согласно принципам доказательной медицины 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., Ильина Н.И., Кубанов А.А., Аравийская Е.Р., Астафьева Н.Г., Базаев В.Т., Борзова Е.Ю., Вишнева Е.А., Галлямова Ю.А., Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Знаменская Л.Ф., Калугина В.Г., Карамова А.Э., Левина Ю.Г., Мешкова Р.Я., Олисова О.Ю., Новик Г.А., Самцов А.В., Селимзянова Л.Р., Соколовский Е.В., Феденко Е.С., Федорова О.С., Фомина Д.С., Хайрутдинов В.Р., Чикин В.В., Шульженко А.Е. Современные подходы к ведению пациентов с крапивницей. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):454–477. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2629>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Крапивница (от лат. *urtica* — крапива) — группа заболеваний, характеризующихся развитием волдырей, ангиоотечков или того и другого вместе [1, 2].

Состояния, при которых волдыри являются симптомом (кожные тесты, аутовоспалительные синдромы (заболевания, вызванные мутациями в протеин-коди-

рующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа), анафилаксия, наследственный ангиоотек и т.п.), не относятся к крапивнице.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фак-

тор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечению клеток в место образования волдыря.

Дегрануляция тучных клеток может произойти вследствие разных механизмов активации, включая связывание иммуноглобулинов E (IgE) с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток. В настоящее время рассматривается аутоиммунный механизм активации тучных клеток у пациентов с крапивницей. Почти у половины пациентов с хронической крапивницей определяются IgG-аутоантитела против как IgE (5–10%), так и FcεRI (35–40%). Эти IgG-аутоантитела могут связывать FcεRI на тучных клетках и базофилах, приводя к их активации. Помимо аутореактивных IgG, возможно формирование аутореактивных IgE-антител (IgE-анти-ТПО, IgE-анти-dsDNA и ssDNA, IgE-анти-IL-24 и др.), которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [3–5].

Еще одним звеном патогенеза крапивницы являются нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов [6–8].

Дегрануляция тучных клеток может быть вызвана компонентами комплемента, нейропептидами и неизвестными механизмами. Некоторые неиммунологические факторы, такие как тепло или холод, ряд препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противовирусные, контрастные средства, опиоиды и др.) могут привести к активации и дегрануляции тучных клеток [9].

Гистологически волдырь характеризуется отеком верхних и средних слоев дермы, расширением посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. Для пораженной кожи характерен смешанный периваскулярный инфильтрат, представленный нейтрофилами или эозинофилами, макрофагами, Т-клетками, при этом сосудистая стенка не поражена [10]. При ангиоотеке, который является симптомом заболевания, подобные изменения затрагивают глубокие слои кожи и подкожную клетчатку [2].

Aleksander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}, Natalya I. Il'ina⁴, Alexey A. Kubanov⁵, Elena R. Araviyskaya⁶, Natalya G. Astafieva⁷, Vitaliy T. Bazaev⁸, Elena Yu. Borzova^{2, 9}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Yulia A. Gallyamova¹⁰, Inna V. Danilycheva⁴, Olga G. Elisyutina⁴, Ludmila F. Znamenskaya⁵, Vera G. Kalugina¹, Arphenya E. Karamova⁵, Yulia G. Levina^{1, 3}, Raisa Ya. Meshkova¹¹, Olga Yu. Olisova², Gennadiy A. Novik¹², Alexey V. Samtsov¹³, Liliia R. Selimzyanova^{1, 2, 3}, Evgeniy V. Sokolovsky⁶, Elena S. Fedenko⁴, Olga S. Fedorova¹⁴, Daria S. Fomina¹⁵, Vladislav R. Khayrutdinov¹³, Vadim V. Chikin⁵, Andrey E. Shulzhenko¹⁶

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ State Scientific Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁸ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

⁹ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹¹ Smolensk State University, Smolensk, Russian Federation

¹² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹³ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹⁵ City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

¹⁶ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches to the Management of Patients with Urticaria

The Union of Pediatricians of Russia together with the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists have developed new clinical guidelines for the urticaria in adults and children. Urticaria is a common disease; its various clinical variants are diagnosed in 15–25% of people in the global population, and a quarter of all cases belongs to chronic urticaria. The prevalence of acute urticaria is 20%, and 2.1–6.7% in child population, whereas acute urticaria is more common in children than in adults. The prevalence of chronic urticaria in adults in the general population is 0.7 and 1.4%, and 1.1% in children under 15 years of age, according to the systematic review and meta-analysis, respectively. This article covers features of epidemiology, etiology, and pathogenesis of the disease with particular focus on differential diagnostic search. Guidelines on treatment and step-by-step therapy scheme (both based on principles of evidence-based medicine) for pediatric patients were presented. Clarification on the analysis of the therapy efficacy and the degree of disease activity was given.

Keywords: urticaria, allergic diseases, diagnosis, treatment, clinical guidelines, children

For citation: Baranov Aleksander A., Namazova-Baranova Leyla S., Il'ina Natalya I., Kubanov Alexey A., Araviyskaya Elena R., Astafieva Natalya G., Bazaev Vitaliy T., Borzova Elena Yu., Vishneva Elena A., Gallyamova Yulia A., Danilycheva Inna V., Elisyutina Olga G., Znamenskaya Ludmila F., Kalugina Vera G., Karamova Arphenya E., Levina Yulia G., Meshkova Raisa Ya., Olisova Olga Yu., Novik Gennadiy A., Samtsov Alexey V., Selimzyanova Liliia R., Sokolovsky Evgeniy V., Fedenko Elena S., Fedorova Olga S., Fomina Daria S., Khayrutdinov Vladislav R., Chikin Vadim V., Shulzhenko Andrey E. Modern Approaches to the Management of Patients with Urticaria. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):454–477. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2629>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность острой крапивницы составляет 20% [11], среди детского населения — 2,1–6,7% [12], при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–5% населения, женщины болеют чаще мужчин [13]. По данным систематического обзора и метаанализа, хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет — до 1,1% [14–18].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

L50 Крапивница

L50.0 Аллергическая крапивница

L50.1 Идиопатическая крапивница

L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры

L50.3 Дерматографическая 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

КЛАССИФИКАЦИЯ

Крапивницу классифицируют по продолжительности течения, по типам и подтипам. У одного пациента могут быть две и более разные формы крапивницы [1, 2, 19].

Для острой крапивницы характерно развитие волдырей и/или ангиоотекотков в период менее 6 нед. Индуцируемая крапивница может протекать хронически, поэтому эти формы включены в классификацию хронической крапивницы. В течении разных форм крапивницы есть особенности, например, замедленная крапивница от давления представляет собой отек в месте давления, развивающийся через несколько часов после воздействия провоцирующего фактора. Иногда у пациентов с хронической крапивницей развиваются изолированные отеки без волдырей.

Классификация хронической крапивницы представлена в табл. 1. Крапивница может быть симптомом патологических состояний, указанных в табл. 2, поэтому требуется проведение дифференциальной диагностики с этими заболеваниями [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По характеру течения обычная крапивница подразделяется на острую и хроническую.

Под *острой крапивницей* понимают внезапное появление волдырей (каждый из которых существует не более 24 ч) продолжительностью менее 6 нед, 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 нед, появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 ч.

Острая крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения. Согласно данным литературы, продолжительность ХСК у взрослых и детей значительно не отличается. Ремиссия наступает в течение года у 10–30%, в течение 3 лет — у 30–50%, после 5 лет — у 40–70% пациентов [20]. Хроническая крапивница продолжается в течение года у более 70% пациентов и у 14% сохраняется более 5 лет. Сопутствующий ангиоотек ассоциирован с длительностью заболевания [21].

Спонтанная (идиопатическая) 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).

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 (у детей — часто) 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:

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы (адаптировано из [19])

Table 1. Classification of chronic urticaria (adapted from [19])

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница	Индуцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотекотков в период от 6 нед и более вследствие известных ¹ и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм ² Индуцируемая холодом ³ Крапивница от давления ⁴ Солнечная крапивница Индуцируемая теплом ⁵ Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

Примечание. 1 — например, аутореактивная, вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки; 2 — форма, известная как дермографическая крапивница; 3 — известная как холодовая контактная крапивница; 4 — известная как замедленная крапивница от давления; 5 — известная как тепловая контактная.

Note. 1 — autoreactive (due to the presence of autoimmune antibodies that activate mast cells); 2 — dermatographic urticaria; 3 — cold contact urticaria; 4 — delayed pressure urticaria; 5 — heat contact urticaria.

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

Частным случаем крапивницы является ангиоотек (более ранние термины: ангиоэдема, отек Квинке, 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 главным образом хорошо растяжимые ткани, имеющие рыхлую подкожную жировую клетчатку — область век, губ, щек, мошонка, 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 могут быть чихание и затруднение носового дыхания. При поражении губ и языка отмечается резкое асимметричное увеличение их размеров, нарушается речь. При формировании отека в области гортани возникают 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 ч. При рецидивах нередко поражаются те же анатомические локализации.

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 ч.

ДИАГНОСТИКА

Критерии диагностики

Диагностика крапивницы обычно не требует лабораторного подтверждения (в отличие от диагностики причин крапивницы). Обследование следует начинать с детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также основных лабораторных методов, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания. Расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента [2].

Для диагностики крапивницы пациентам всех возрастных групп рекомендуется использовать наличие обратимых волдырей и/или ангиоотечков с целью постановки диагноза [2, 13]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Жалобы и анамнез

Основные жалобы на обратимые волдыри и/или ангиоотеки, кожный зуд, чувство распирания при ангиоотеках.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на описание пациентом элементов (вид, размер, локализация элементов, длительность сохранения элемента, наличие зуда, боли и т.д.); на наличие и/или отсутствие ангиоотечков и их локализацию; начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы; эффективность антигистаминных средств системного действия; характер и эффективность предшествующего лечения; цикличность появления элементов (время суток, связь с менструальным циклом и т.п.); связь обострения с приемом ацетилсалициловой кислоты, и/или НПВП, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или других лекарственных средств; стресс; нали-

Таблица 2. Заболевания, исторически относившиеся к крапивнице, и синдромы, включающие крапивницу/ангиоотек (адаптировано из [2])

Table 2. Diseases considered as urticaria and syndromes including urticaria/angioedema (adapted from [2])

Пигментная крапивница (мастоцитоз)
Синдром активации тучных клеток (MCAS)
Уртикарный васкулит
Брадикинин-опосредованный ангиоотек (например, наследственный ангиоотек)
Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой
Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CPAS; уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, головные боли), такие как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Muckle – Wells (крапивница-глухота-амилоидоз), неонатальные мультисистемные воспалительные заболевания (CINCA/NOMID)
Синдром Schnitzler's (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия)
Синдром Gleich's (эпизодический ангиоотек с эозинофилией)
Синдром Well's (гранулематозный дерматит с эозинофилией)
Буллезный пемфигоид (пребуллезная стадия)
Болезнь Стилла взрослых (AOSD)

Примечание. MCAS — mast cell activation syndrome; CPAS — cryopyrin-associated periodic syndrome; FCAS — familial cold autoinflammatory syndrome; CINCA — chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome; NOMID — neonatal-onset multisystem inflammatory disease; AOSD — adult-onset Still's disease.

Note. MCAS — mast cell activation syndrome; CPAS — cryopyrin-associated periodic syndrome; FCAS — familial cold autoinflammatory syndrome; CINCA — chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome; NOMID — neonatal-onset multisystem inflammatory disease; AOSD — adult-onset Still's disease.

чие атопических заболеваний, крапивницы в личном и семейном анамнезе; наличие физических стимулов обострения крапивницы; выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических 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 [2, 13].

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.

Физикальное обследование

Диагностика крапивницы основывается на обнаружении уртикарий и/или ангиоотеков. Лабораторное подтверждение требуется только для выявления причины заболевания.

Измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, 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 [2, 13].

Лабораторные диагностические исследования

В случае острой крапивницы не рекомендуется проводить обследование всем пациентам, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор, с целью ограничения неоправданных методов обследования [2, 22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В случаях анамнестических указаний на провоцирующий фактор показано дообследование.

При хронической крапивнице рекомендуется обследование всех пациентов для выявления причины заболевания. В случае хронической крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования [2, 9, 23]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Спектр диагностики, кроме рутинных методов обследования, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента.

Всем пациентам с хронической и с острой крапивницей показано проведение клинического анализа крови в случае необходимости подтверждения/исключения воспалительной реакции, оценки уровня эозинофилов и базофилов [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проведение исследования уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке всем пациентам с хронической крапивницей и по показаниям — пациентам с острой крапивницей (при наличии подозрений на системный воспалительный процесс) с целью

подтверждения/исключения системной воспалительной реакции [2, 24–26]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** СРБ — чувствительный маркер, уровень которого может быть повышен при ХСК из-за активации тучных клеток, сопровождающейся воспалительной реакцией. Уровень СРБ коррелирует с активностью заболевания, его длительностью и плохим ответом на антигистаминные средства системного действия.

Необходимо проведение исследования уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в крови всем пациентам с хронической крапивницей и пациентам с острой крапивницей при повторных эпизодах для уточнения патогенеза заболевания [2, 24–28]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Исследование уровня IgG-антител к тиреопероксидазе (ТПО) рекомендовано всем пациентам с хронической крапивницей с целью выявления возможного этиологического фактора и дифференциальной диагностики [2, 25, 26, 29–31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** Более чем у 10% пациентов с ХСК выявляется хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), диагностируемый по уровням антител IgG к ТПО. ХАИТ у пациентов с ХСК связан с другими органоспецифическими и/или системными аутоиммунными заболеваниями, указывает на длительное течение заболевания, чаще отмечается у взрослых. Дальнейшее обследование и лечение по поводу ХАИТ проводит врач-эндокринолог / детский эндокринолог в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Следует рассмотреть проведение биохимического общетерапевтического анализа крови пациентам с хронической крапивницей для диагностики возможных ее причин [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Обычно проводится исследование ферментов печени и билирубина [24, 31].

Дальнейшее обследование осуществляется согласно соответствующим клиническим рекомендациям врачом-гастроэнтерологом, и/или врачом-инфекционистом, и/или другими специалистами.

Рекомендуется проведение тестов для исключения паразитарной инвазии пациентам с острой и хронической крапивницей при подозрении на возможную связь крапивницы с данной патологией с диагностической целью [2, 24, 31–38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Назначение обследования и выбор диагностических тестов проводится в соответствии с клинической ситуацией.

Проведение тестов для исключения прочей инфекции, в том числе вирусной, *Helicobacter pylori*, рекомендуется пациентам с острой и хронической крапивницей при подозрении на возможную связь крапивницы и данной патологии с диагностической целью [2, 24, 30, 38–41]. **Для детей: уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3). Для взрослых: уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Назначение обследования и выбор диагностических тестов проводится в соответствии с клинической ситуацией.

У пациентов с хронической крапивницей при подозрении на системный аутоиммунный процесс рекомендуется определение содержания антинуклеар-

ных антител к Sm-антигену (антигенам ядра клетки и ДНК (антинуклеарных антител)) с дифференциально-диагностической целью [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Дальнейшее обследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Рекомендуется исследование уровня ингибитора С1-эстеразы (С1-INH) в крови и определение функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови методом иммуноферментного анализа пациентам с ХСК и ангиоотеками (с клиническими проявлениями изолированного спонтанного ангиоотека) для дифференциальной диагностики наследственного и спонтанного ангиоотека [2, 42–46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Дальнейшее обследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Пациентам с хронической крапивницей при подозрении на уртикарный васкулит рекомендуется исследование уровня комплемента и его фракций в крови с дифференциально-диагностической целью [25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Уртикарный васкулит с гипокомплементемией диагностируют на основании двух основных критериев — крапивницы и/или ангионевроотека либо того и другого в течение не менее 6 мес и гипокомплементемии; второстепенными симптомами могут являться артралгия, гломерулонефрит нетяжелого течения, увеит или эписклерит, рецидивирующие боли в животе. При уртикарном васкулите волдыри распространены по всей площади кожи без преимущественной локализации, сохраняются более 24 ч, могут сопровождаться зудом, жжением или болью, иногда протекают без указанных симптомов. Эритема интенсивная, при диаскопии в центре элемента определяют точечные петехии и экхимозы [24, 47].

Исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора рекомендовано пациентам с ХСК и ангиоотеками (с клиническими проявлениями изолированного спонтанного ангиоотека) для дифференциальной диагностики наследственного и спонтанного ангиоотека [2, 24, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Инструментальные диагностические исследования

Следует рассмотреть проведение внутрикожного теста с аутосывороткой пациентам с хронической крапивницей с целью определения признаков наличия функциональных аутоантител IgG против высокоаффинного IgE-рецептора (FcεR1α) или IgE [25, 48–50]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).** Положительный тест указывает на наличие функциональных аутоантител IgG против высокоаффинного IgE-рецептора (FcεR1α) или IgE. Тест имеет умеренную специфичность как маркер этих функциональных антител, отрицательный тест имеет высокую прогностическую ценность для их исключения. Кроме того, положительный тест ассоциирован с тяжестью крапивницы, плохим ответом на антигистаминные средства системного действия. У детей внутрикожный тест с аутосывороткой не стандартизирован, применение в клинической педиатрической практике ограничено.

Рекомендуется рассмотреть проведение биопсии кожи пациентам с хронической крапивницей при подозрении на уртикарный васкулит с дифференциально-диагностической целью [2, 24, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи пациентов с хронической крапивницей показано для дифференциальной диагностики в случае наличия у пациента клинических признаков уртикарного васкулита [2, 24, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с хронической крапивницей в индивидуальном порядке в зависимости от предполагаемой причины заболевания рекомендуется применение инструментальных методов обследования с диагностической целью [25, 31]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проводятся в рамках соответствующих клинических рекомендаций.

Пациентам с подозрением на индуцированную хроническую крапивницу следует рассмотреть проведение соответствующих провокационных тестов с диагностической целью [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Детям проведение провокационных тестов не запрещено [2], однако отсутствие стандартизации провокационных тестов для педиатрических пациентов существенно ограничивает врача в их проведении вследствие риска возникновения этических и юридических негативных ситуаций.

Необходимо рассмотреть проведение холодового провокационного теста пациентам с хронической крапивницей для диагностики холодовой крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Холодовой провокационный тест проводится путем аппликации кубика льда на кожу предплечья. Лед должен находиться в пластиковом пакете или стакане для того, чтобы избежать контакта кожи с водой. Время аппликации — 5 мин. В отдельных случаях оно может быть увеличено или уменьшено (от 30 с до 20 мин).

Тест следует считать положительным, если на месте исследования выявляются пальпируемые и четко видимые волдыри и эритема, в большинстве случаев сопровождающиеся зудом и/или жжением.

Примечание:

- *детям проведение провокационных тестов не запрещено [2], однако отсутствие стандартизации для педиатрических пациентов существенно ограничивает врача в их проведении вследствие риска возникновения этических и юридических негативных ситуаций;*
- *необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов;*
- *определение порога чувствительности к триггеру в Российской Федерации не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.*

Пациентам с хронической крапивницей для диагностики замедленной крапивницы от давления с соответствующим анамнезом (вариант индуцированной крапивницы) рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста с давлением [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Тест с давлением проводится

путем подвешивания груза через плечо (7 кг на плечевом ремне шириной 3 см), вертикальная аппликация груза с помощью полых стержней на спине, бедре или предплечье на 15 мин. Тест следует считать положительным, если на участке пробы обнаруживается отсроченный красный пальпируемый отек. Оценка теста проводится через 6 ч после окончания провокационного тестирования. Реакция обычно не связана с зудом, но может сопровождаться жжением или болезненными ощущениями. Крапивницу от давления следует дифференцировать от симптоматического дермографизма, который проявляется немедленно [2].

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение теплового провокационного теста пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом для диагностики тепловой крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Тепловую крапивницу необходимо дифференцировать от холинергической и солнечной крапивницы. Провокационное тестирование следует проводить, прикладывая горячий стимул к коже ладонной части предплечья. Методы провокации тепла, которые можно использовать для кожных проб, включают исследования с использованием металлических/стеклянных цилиндров, наполненных горячей водой, ванны с горячей водой или измерения TempTest. Нагревать в течение 5 мин при температуре до 44 °С. Некоторым пациентам могут потребоваться более короткое или более продолжительное время провокации и более высокая температура. Через 10 мин после провокационного тестирования следует осмотреть места проведения исследований и оценить результаты тестов. Тест считается положительным, если на исследуемом участке видны пальпируемые и четко видимые волдыри и кожная реакция по типу 1. Эта реакция в большинстве случаев сопровождается зудом и/или ощущением жжения [2].

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста с ультрафиолетовым излучением и видимым светом пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом для диагностики солнечной крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Провокационное тестирование следует проводить путем воздействия ультрафиолетового излучения и видимого света. Перед фототестированием необходимо избегать использования солнцезащитных кремов и фотоактивных препаратов. Для провокации следует использовать солнечные имитаторы с фильтрами (УФ-А и УФ-В) или монохроматорами (УФ-А и УФ-В, видимый свет). Провокационное тестирование проводится на ягодицах отдельно в спектрах длин волн УФ-А, широкополосного УФ-В и видимого света. У пациентов с отрицательной реакцией фоточувствительность к видимому свету можно проверить с помощью проектора (например, слайд-проектора) на расстоянии 10 см. У пациентов с солнечной крапивницей провокация приводит к развитию крапивницы на месте воздействия в течение 10 мин. Тест следует считать положительным, если на участке теста виден пальпируемый волдырь, сопровождающийся зудом и/или жжением [2].

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста для диагностики дермографической крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Тест для выявления дермографической крапивницы: гладкий тупой предмет (закрытая шариковая ручка или деревянный шпатель) следует поднести перпендикулярно к коже и провести по предплечью или верхней части спины с несильным нажимом. Кожа в области исследования не должна быть повреждена, инфицирована и воспалена. Тест считается положительным, если в течение 10 мин после провокации появились зуд, пальпируемый волдырь. Появление эритемы без зуда указывает на простой дермографизм (нормальный физиологический ответ).

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста для диагностики аквагенной крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для диагностики аквагенной крапивницы используется ткань, смоченная водой или физиологическим раствором температуры 35–37 °С. Ткань помещается на туловище пациента. Ткань можно снять через 40 мин или раньше, если пациент сообщает о зуде и первых волдырях. Тест считается положительным, если в границах теста развиваются уртикарные высыпания в течение 10 мин после снятия влажной ткани.

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста для диагностики холинергической крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).** Провокационный тест заключается в выполнении умеренных физических упражнений, соответствующих возрасту и общему состоянию пациента (например, на беговой дорожке или стационарном велоэргометре). Проведение велоэргометрии предполагает импульсный режим управления велоэргометром, то есть ускорение или замедление скорости вращения педалей до увеличения частоты пульса на 15 уд./мин каждые 5 мин и до конечного максимального увеличения на 90 уд./мин выше начального уровня через 30 мин. Время появления волдырей коррелирует с тяжестью заболевания. Отмечается время начала пототделения и появления первых симптомов. Наблюдение продолжается еще 10 мин в восстановительном периоде после 30 мин нагрузки.

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Иные диагностические исследования Консультации и участие врачей-специалистов в диагностике и терапии пациентов с крапивницей

Всем пациентам с хронической крапивницей рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога и/или врача-дерматовенеролога с целью проведения

диагностики / дифференциальной диагностики, назначения и коррекции терапии [23, 51]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** 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)).

Этап диагностики, назначения и контроля терапии осуществляется с участием врача аллерголога-иммунолога, врача-дерматовенеролога, врача-педиатра/врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-эндокринолога детского, врача-ревматолога, врача-онколога, врача онколога-гематолога детского, врача-инфекциониста, врача-невролога, врача-психиатра, врача-гематолога, врача-пульмонолога и других согласно клинической необходимости [2, 23, 25].

С целью проведения диагностики / дифференциальной диагностики, назначения и коррекции терапии пациентам с хронической крапивницей при подозрении на ангиоотек гортани и/или при вовлечении в процесс ротоглотки рекомендуется проведение ларингоскопии (при ангионевротическом отеке лица и губ без четких данных за ангиоотек гортани — рассмотреть в индивидуальном порядке) [52–54]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Исследование — ларингоскопия/фибрларингоскопия/видеоларингоскопия/эпифаринголларингоскопия — может быть показано в случае клинической необходимости дифференциальной диагностики и для назначения соответствующей терапии / медицинского вмешательства врачом-специалистом (врачом-оториноларингологом или иным специалистом).

Оценка активности заболевания и контроля над симптомами

Пациентам с хронической крапивницей следует рассмотреть использование валидированных инструментов (шкал и опросников) для оценки активности болезни и/или тяжести заболевания и/или для оценки результатов лечения [55–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Опросник UAS 7 (Urticaria Activity Score 7 — индекс активности крапивницы за 7 дней) применяется для оценки активности болезни / тяжести заболевания и для оценки результатов лечения. Опросник AAS (Angioedema Activity Score — шкала активности ангиоотеков) используют соответственно для оценки активности ангиоотеков. Опросник UCT (Urticaria Control Test — тест контроля крапивницы) применяют для оценки контроля болезни за последние 4 нед у пациентов с ХСК и индуцированной крапивницей. Опросник DQLI (Dermatological Quality Life Index) используют для оценки качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями 16 лет и старше.

В настоящее время нет валидированных инструментов оценки тяжести крапивницы у детей, однако в клинической практике наиболее часто применяется UAS 7 (индекс активности крапивницы за 7 дней). Иные тесты могут использоваться в зависимости от клинической ситуации [20].

Дифференциальная диагностика крапивницы при заболеваниях, сопровождающихся уртикарными высыпаниями

Всем пациентам рекомендуется проведение дифференциальной диагностики хронической крапивницы

с заболеваниями, имеющими сходную клиническую симптоматику, с целью своевременного установления диагноза и назначения адекватной терапии [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Уртикарный васкулит (УВ). Волдыри при УВ сохраняются более 24 ч, сопровождаются пурпурой, вторичной гиперпигментацией обусловленной гемосидерином.

Чаще беспокоят жжение и болезненность, чем зуд. При УВ, помимо уртикарных элементов, могут наблюдаться ангиоотек, сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) [60–62]. Наряду с кожными симптомами пациенты иногда отмечают лихорадку, недомогание, миалгию и артралгии. Для подтверждения диагноза УВ требуется гистологическое исследование биоптата пораженной кожи. Типичными гистологическими признаками УВ являются лейкоцитарная (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация, фрагментированные лейкоциты (лейкоцитоклазия), фибриновые отложения в сосудистой стенке и вокруг сосудов, поврежденные и отечные эндотелиальные клетки посткапиллярных венул и экстравазация эритроцитов [60].

Буллезный пемфигоид. Чаще болеют пациенты после 60 лет. В начале заболевания, в продромальном (небуллезном) периоде, клинические проявления разнообразны и могут наблюдаться волдыри [60, 63, 64]. Такие элементы могут быть единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких месяцев.

Многочисленная экссудативная эритема — острое заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся внезапным появлением симметричных фиксированных красных узелков, часть которых превращается в типичные и/или изредка атипичные узелковые мишеневидные элементы. Различают две формы многоформной экссудативной эритемы: большую и малую. Обе имеют характерный признак — одинаковый тип первичных поражений (мишени), но различаются присутствием или отсутствием поражения слизистой оболочки и общими симптомами. Характерными первичными кожными поражениями при многоформной экссудативной эритеме являются типичные мишенеподобные элементы (воспалительные пятна или отечные папулы) с резкими границами, округлой формы, диаметром 3–15 мм, розово-красного или ярко-красного цвета, отличающиеся центробежным ростом с западением центральной части, в результате чего возникают кольцевидные элементы. По краю высыпаний образуется валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок. Поражение слизистых оболочек (губ и щек, глаз и половых органов) наблюдается у 70% пациентов. Поражение слизистых оболочек типичны для большой формы.

При ознакомлении с анамнезом необходимо уточнить взаимосвязь с герпетической или микоплазменной инфекцией либо приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, НПВП, тетрациклин (таблетки), бензилпенициллин и др.) [60, 65].

Т-клеточная лимфома кожи нередко манифестирует распространенным кожным зудом. На ранних стадиях заболевания кожные инфильтраты, разрешающиеся в течение 24–48 ч и сопровождающиеся зудом, иногда ангиоотеком, могут интерпретироваться как крапивница [60, 63, 66].

Пигментная крапивница (также известная как пятнисто-папулезная форма кожного мастоцитоза) — наиболее распространенная форма кожного мастоцитоза. Пигментная крапивница характеризуется красно-коричневыми пятнами и папулами, при поти-

рании которых формируется волдырь (положительный симптом Унны – Дарье). В типичных ситуациях диагноз не вызывает затруднений у опытных специалистов, тем не менее в ряде клинических случаев возникает необходимость в дифференциальной диагностике [60, 67, 68]. У некоторых пациентов также наблюдается уртикарный дермографизм на внешне неизменной коже.

В основном пигментной крапивницей болеют дети. Манифестация до года наблюдается в 80% случаев [67]. Прогноз заболевания благоприятный. Как правило, симптомы разрешаются в подростковом возрасте [68]. Системные симптомы связаны с высвобождением медиаторов тучных клеток и при пигментной крапивнице присутствуют не всегда. 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 контрастных средств, опиоидов, общей анестезией и укусами перепончатокрылых насекомых [67].

Боррелиоз (болезнь Лайма). Ранняя локализованная форма клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) способна манифестировать хронической мигрирующей эритемой, которую необходимо дифференцировать от крапивницы. При диагностике болезни Лайма анамнестические данные могут указывать на факт пребывания в эпидемиологически опасных зонах [60, 69].

Полиморфные высыпания беременных (известные также как зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных) характеризуются возникновением на коже интенсивно зудящих отечных эритематозных папул и бляшек. Высыпания чаще возникают у первородящих в III триместре беременности и разрешаются на 7–10-е сут после родов. Высыпания локализуются преимущественно в области живота, бедер и ягодиц, часто — в области стрий [60, 70].

Фиксированные лекарственные высыпания характеризуются возникновением с одной и той же локализацией при повторном применении причинно-значимого лекарственного средства. 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 3 нед. При дифференциальной диагностике ведущее значение отводится сбору фармакологического анамнеза и тщательному физикальному обследованию [60, 71].

Аутоиммунный прогестероновый дерматит встречается редко и характеризуется полиморфными высыпаниями, которые возобновляются циклически каждый месяц в лютеиновую фазу менструального цикла и спонтанно разрешаются во время менструации. Нередко высыпания представлены уртикарными элементами. Обострение заболевания может наблюдаться при использовании оральных контрацептивов, содержащих прогестерон [60, 72].

Ретикулярный эритематозный муциноз — редкое заболевание, возникающее у женщин среднего возраста и отличающееся возникновением эритематозных пятен, узелков и бляшек, располагающихся в виде сетчатых фигур. У некоторых пациентов отмечаются уртикарноподобные пятна и папулы, требующие дифференциальной диагностики с крапивницей. 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 [60, 73].

Системная красная волчанка (СКВ). Уртикарные и уртикарноподобные высыпания часто встречаются при СКВ и считаются ее кожными проявлениями, особенно в активную фазу заболевания. ХСК может быть одним из первых симптомов СКВ и на десять лет предшествовать ее манифестации. По мнению некоторых авторов, ХСК способна указывать на тяжелое течение и неблагоприятный прогноз СКВ. Сочетание кожного процесса с артралгиями, общим недомоганием и умеренной лейкопенией имеет значение в диагностике СКВ у этих пациентов. Длительная непрерывная или волнообразная лихорадка в сочетании с суставным синдромом и кожным процессом должна вызывать подозрения в отношении СКВ [60, 73, 74].

Аутовоспалительные заболевания

Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает в себя:

- семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейную холодовую крапивницу (familial cold auto-inflammatory syndrome / familial cold urticaria; FCAS/FCU);
- синдром Макла – Уэлса (Muckle – Wells syndrome; MWS);
- хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular / neonatal onset multi-system inflammatory disease; CINCA/NOMID).

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом, как правило, на первом году жизни, рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов — от артралгий 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.

Для всех трех синдромов характерны сохраняющиеся кожные высыпания на протяжении всей жизни [60, 75–77].

Синдром Шницлер характеризуется рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммопатией, ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития AA-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 ч, могут исчезать или сохраняться постоянно. К проявлениям системного воспаления при данном заболевании относятся также рецидивирующая лихорадка, боли в костях, мышцах, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепато- или спленомегалия, повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA) [60, 78, 79].

Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) 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 границами. При разрешении кожа в центре элементов приобретает нормальный вид, и высыпания принимают кольцевидную или дугообразную форму. Появлению высыпаний предшествуют лихорадка до 39–40 °С, недомогание. Динамика высыпаний характеризуется ухудшением в течение нескольких недель с постепенным разрешением элементов. В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз более 10 000/мм³, увеличение количества нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ [60, 80].

Синдром моноклональной активации тучных клеток характеризуется симптомами, обусловленными высвобождением медиаторов тучных клеток: уртикарная сыпь, рецидивирующие анафилактические эпизоды с гипотензией и обмороками, возникающие без видимых причин (идиопатическая анафилаксия) или после ужаления перепончатокрылыми насекомыми. Диагноз подтверждается с помощью серийного определения уровня триптазы крови, биопсии костного мозга с проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. У таких пациентов не выполняются диагностические критерии для системного мастоцитоза [60].

Карциноидный синдром наблюдается примерно у 10% пациентов с карциноидными опухолями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, реже — в легких и редко — в репродуктивной системе. Карциноидный синдром сочетается с симптомами внезапного покраснения (особенно лица и верхней половины туловища), тяжелой гипотензией, тахикардией, бронхоспазмом, абдоминальными болями и диареей [81]. Карциноидный синдром диагностируется при исследовании суточной экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче — главного метаболита серотонина. Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче у пациентов с карциноидным синдромом повышен — в отличие от нормального уровня у больных мастоцитозом [60, 81].

Дифференциальная диагностика крапивницы у детей бывает затруднительна. Боль и жжение не являются типичными симптомами, однако могут присутствовать при выраженной клинической картине, когда имеют место интенсивный отек мягких тканей, периваскулярный инфильтрат в местах уртикарных элементов. В таких случаях высыпания, напротив, могут не отличаться красным или розовым оттенком, а иметь более бледный цвет за счет сдавления сосудов дермы. 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 может 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, помимо вышеперечисленных заболеваний, у детей на фоне острой инфекции могут возникать характерная для конкретного заболевания экзантема, а также острая крапивница, триггером которой способны выступать лекарства, гомеопатические препараты или средства народной медицины на растительной основе. Дифференциальная диагностика у детей проводится с экзантемой, вызванной энтеровирусной (ЕСНО-вирусы и вирусы Коксаки) и парвовирусной инфекциями. ЕСНО-экзантема характеризуется эритематозной пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью, исчезающей при надавливании, не сопровождающейся зудом. Появляется, как правило, после 3 сут лихорад-

ки, распространяясь с кожи в области шеи и вокруг ушей постепенно по всему телу. По-видимому, отсутствие ярких катаральных явлений и появление сыпи при купировании лихорадки заставляет некоторых врачей думать об аллергической этиологии сыпи. При парвовирусной инфекции отмечается пятнистая, пятнисто-папулезная, «кружевная» эритематозная сыпь, не сопровождающаяся зудом, распространяющаяся на лицо, конечности и туловище. Отличительный признак — симптом «нашлепанных щек». 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 нед (в случае приема карбамазепина) [82]. Наиболее часто лекарственную экзантему у детей можно наблюдать при инфекционном мононуклеозе, в терапии которого необоснованно используются противомикробные препараты системного действия (в том числе бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины) [83–85].

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии крапивницы является достижение полного контроля над симптомами [2].

Основные принципы и цели лечения крапивницы:

- элиминация и устранение причин возникновения;
- индукция толерантности;
- симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.

Элиминация и устранение причин возникновения

Лекарственные препараты

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется отметить и/или заменить подозреваемые лекарственные препараты на медикаменты других групп с целью исключения воздействия триггерного (причинного) фактора заболевания [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Лекарственные средства могут быть причиной и/или провоцирующим фактором (например, ингибиторы АПФ, НПВП) [86].

Терапия инфекционных и воспалительных процессов

В случае наличия инфекционных и воспалительных процессов всем пациентам с крапивницей рекомендуется проведение соответствующей терапии с целью воздействия на эти процессы и оценки их влияния на течение крапивницы [86–88]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Выявленные воспалительные процессы у больного хронической крапивницей требуют лечения по показаниям, как и у любого другого пациента. Вопрос об эрадикации инфекционных агентов, например *H. pylori*, у пациентов с хронической крапивницей остается открытым. До сих пор не подтверждена четкая связь выявляемых инфекционных агентов с развитием и поддержанием крапивницы. Выявленная паразитарная инвазия у пациента с хронической крапивницей

требует лечения. В каждом случае решение принимается индивидуально.

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется проведение терапии выявленной паразитарной инвазии с целью лечения и оценки влияния инвазии на течение крапивницы [32, 89]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).** В каждом случае решение принимается индивидуально.

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).

В случае доказанной пищевой аллергии всем пациентам с крапивницей рекомендуется избегать употребления в пищу этиологически значимых продуктов с лечебной и профилактической целью [90–93]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** Диагноз пищевой аллергии не может основываться на анамнезе, не соответствующем пищевой гиперчувствительности. Никакой диагностический тест (кожный, специфические IgE в сыворотке и др.) не имеет значения и не должен интерпретироваться вне связи 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. Более корректный термин для диеты с ограничением пищевых продуктов, которые не являются аллергенами, — низкогистаминовая диета, или диета без псевдоаллергенов.

Понятие «гипоаллергенная диета» объединяет как зонтичный термин по крайней мере 3 группы продуктов с особыми свойствами:

- 1) продукты с высоким содержанием гистамина;
- 2) продукты, высвобождающие гистамин в организме — либераторы гистамина;
- 3) некоторые другие [94].

В случае псевдоаллергической реакции вследствие гиперчувствительности к гистамину и другим биогенным аминам в пищевых продуктах улучшение на фоне низкогистаминовой диеты наступает через 3 нед. Примерно половина больных хронической крапивницей, соблюдавших диету с низким содержанием гистаминолибераторов, через 6 мес возвращается 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 необходимы корректный диагноз, а также оценка «риск – польза». Диеты с выраженными ограничениями могут вести к недостаточности питания [95].

Длительные ограничительные диеты при ХСК не рекомендованы из-за низкого уровня доказательств их эффективности [91].

Физические факторы

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется 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 [2, 96]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Всем 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 [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде при крапивнице, индуцированной холодным воздействием, с целью исключения триггера и уменьшения проявлений крапивницы [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Всем пациентам при солнечной крапивнице рекомендуется 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 [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Индукция толерантности

Рутинное применение методов индукции толерантности пациентам с крапивницей не рекомендуется вследствие низкой приверженности методу, необходимости постоянного воздействия триггера для сохранения стойкого эффекта, отсутствия показаний для всех видов крапивницы, кроме холодовой, солнечной и холинергической [2, 97, 98]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Симптоматическая терапия

Терапия крапивницы направлена на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.

Терапия острой крапивницы и ангиотека Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе

Пациентам с острой крапивницей и/или ангиотеком рекомендуется использовать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного устранения симптомов [99–101]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения), применяемые с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда, должны обладать следующими преимущественными характеристиками: 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, отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей,

лекарственными препаратами, отсутствие кардиотоксичности. Они не должны являться субстратами транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P4503A (CYP3A), [1–5, 7, 62–79]. Отдельные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию (более выражено у цетиризина, в зависимости от дозы) и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции [102, 103].

Только по особым показаниям (генерализованная крапивница со стабильными показателями гемодинамики) возможно рассмотреть назначение антигистаминных средств системного действия (седативных, первого поколения) парентерально в соответствии с инструкциями к препаратам: клемастин (с возраста 1 год — внутримышечно, с возраста 18 лет — внутримышечно или внутривенно), хлоропирамин (с возраста 1 мес — внутримышечно или, в острых тяжелых случаях, под контролем врача — внутривенно).

Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных средств системного действия (второго поколения), кратким курсом может быть назначен диметинден (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).

В случае развития ангиоотека в области гортани при необходимости рекомендовано проведение экстренной интубации или трахеостомии. В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»). Пациентам с хронической индуцированной крапивницей, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина 0,1% 1,0 мл в ампулах [104, 105].

Пациентам с острой крапивницей и/или ангиоотеком в случае отсутствия эффекта от терапии антигистаминными средствами системного действия рекомендуется рассмотреть применение с целью купирования острых проявлений терапии глюкокортикоидами минимальным необходимым курсом [13, 19, 106–108]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Для купирования острого эпизода коротким курсом (у взрослых до 10 дней, у детей — 3–7 сут) может использоваться перорально преднизолон в дозе 20–50 мг/сут у взрослых и в дозировке 1–2 мг/кг/сут у детей. Постепенной отмены глюкокортикоидов при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции может применяться также дексаметазон [2, 23, 83, 106, 107].

Возможно применение метилпреднизолона взрослым с тяжелым ангиоотеком, которым требуется госпитализация по поводу ангиоотека: 60–80 (125) мг внутривенно в начале терапии, далее — переходить на пероральный прием на 5–7 дней [104, 109].

Терапия хронической крапивницы
Первая линия терапии хронической крапивницы.
Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе

Пациентам с хронической крапивницей рекомендуется использовать антигистаминные средства систем-

ного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [99–101]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения), применяемые с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда, должны обладать следующими преимущественными характеристиками: 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, отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, отсутствие кардиотоксичности. Они не должны являться субстратами транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P4503A (CYP3A) [46, 54, 97, 110–112]. Отдельные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию (более выражено у цетиризина, в зависимости от дозы) и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции [102, 103].

Всем пациентам с хронической крапивницей рекомендуется принимать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) регулярно, а не по потребности с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [2, 99, 113–115]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).** Основная цель применения антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) — предотвращение эффектов медиаторов тучных клеток в органах-мишенях. Данная группа лекарственных средств действует как обратный агонист H1-рецепторов, стабилизирующий их в неактивном состоянии. Это объясняет необходимость длительного постоянного приема антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения). У пациентов с индуцируемыми формами крапивницы возможно назначение антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) в режиме приема в связи с предполагаемым действием триггера (воздействие холодного 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 ХСК.

Дезлоратадин детям в возрасте от 6 до 12 мес по 1 мг 1 р/сут; детям в возрасте с 1 года до 5 лет — по 1,25 мг 1 р/сут; детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 2,5 мг 1 р/сут; взрослым и подросткам от 12 лет — по 5 мг 1 р/сут.

Левосетиризин детям в возрасте от 2 до 6 лет по 1,25 мг 2 р/сут; взрослым и детям старше 6 лет — по 5 мг 1 р/сут.

Лоратадин детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела 30 кг и менее — по 5 мг 1 р/сут, при массе тела более 30 кг — 10 мг 1 р/сут; взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мг 1 р/сут.

Фексофенадин при хронической крапивнице взрослым и подросткам старше 12 лет — 180 мг/сут.

Цетиризин детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 2,5 мг 1 р/сут; детям в возрасте от 1 года до 2 лет —

по 2,5 мг 2 р/сут; детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 2,5 мг 2 р/сут или 5 мг 1 р/сут; взрослым и детям старше 6 лет — по 5–10 мг 1 р/сут.

Эбастин взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10–20 мг 1 р/сут (существует сублингвальная быстро-диспергируемая форма).

Рупатадин взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мг 1 р/сут.

Биластин взрослым и подросткам старше 12 лет — по 20 мг 1 р/сут.

Всем пациентам с хронической крапивницей при отсутствии особых показаний не рекомендуется применение антигистаминных средств системного действия (седативных, препаратов первого поколения) как в виде таблеток, так и парентерально с целью минимизации побочных эффектов лечения [116–118]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Побочные эффекты антигистаминных средств системного действия (седативных, первого поколения) обусловлены их проникновением через гематоэнцефалический барьер и связыванием с H1-рецепторами головного мозга. В результате развиваются седативный эффект, нарушение координации, внимания. Кроме этого, антигистаминные средства системного действия (седативные, первого поколения) вызывают блокаду М-холинорецепторов с развитием сухости слизистых оболочек, нарушения зрения и мочеиспускания, оказывают хинидино-подобное влияние на миокард с развитием нарушений ритма. Для этой группы препаратов характерны тахифилаксия и необходимость в неоднократном суточном приеме для сохранения эффективности.

Увеличение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения)

Взрослым пациентам с крапивницей рекомендуется повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) от двукратной до четырехкратной в случае неполного эффекта от указанных в инструкции доз с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [119–124]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).** Необходимо помнить, что повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) не зарегистрировано (за исключением эбастина — в 2 раза (с возраста 15 лет)).

Тем не менее, на основании исследований взрослым пациентам возможно увеличение дозы фексофенадина в 1,5 раза [123] до четырехкратной для биластина [125], дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина [119, 120, 123], трехкратной — цетиризина [126], двукратной — цетиризина [127], двукратной — рупатадина [121, 124].

В случае отсутствия эффекта от четырехкратно увеличенной дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) дальнейшее увеличение дозы не проводится.

При необходимости увеличения дозы антигистаминного средства системного действия (второго поколения) рекомендуется увеличивать дозу одного, а не комбинировать разные лекарственные средства с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [11, 13, 128]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется рассмотреть (с осторожностью) увеличение дозы антигистаминных средств системного

действия (неседативных, второго поколения) до двукратной при неэффективности лицензированных доз данных препаратов детям с хронической крапивницей с лечебной целью [2, 19, 129]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При сохранении симптомов крапивницы у детей на фоне применения возрастной дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) более 2–4 нед или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу антигистаминного средства системного действия (неседативного, второго поколения) возможно увеличить в 2 раза (вторая линия терапии) (увеличение дозы эбастина в 2 раза разрешено с возраста 15 лет).

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 [19, 129, 130]. Описаны исследования, демонстрирующие безопасность повышения до четырехкратной дозы в группах детей до 12 лет цетиризина, старше 12 лет — рупатадина [129], также до двух-, трех- и четырехкратной — для разных антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) [130].

Назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям проводится по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента / законного представителя и пациента, достигшего 15 лет.

Вторая линия терапии хронической крапивницы

Пациентам и детям с 12-летнего возраста при ХСК в случае если симптомы сохраняются более 2–4 нед на фоне лечения антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), к терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) рекомендуется добавить омализумаб с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [13, 110, 131–141]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Рекомендуемая доза омализумаба для лечения спонтанной крапивницы — 300 мг подкожно один раз в 4 нед не менее 6 мес лечения.

В случае отсутствия достаточного ответа на лицензированную дозу возможно увеличение дозы омализумаба до 600 мг и/или сокращение интервала между инъекциями до 2 нед (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) [142–146]. Ожидаемые сроки наступления эффекта омализумаба — от нескольких дней до нескольких недель. Раннее прекращение терапии может привести к потере пациентов с поздним ответом. Начало терапии омализумабом не является определяющим фактором одновременной отмены антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения). Для назначения омализумаба у пациентов с ХСК не требуется учитывать уровень обще-

го IgE и вес — в отличие от пациентов с бронхиальной астмой.

Третья линия терапии хронической крапивницы. Циклоспорин

Рекомендуется добавить циклоспорин к терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) при неадекватном контроле симптомов на фоне терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 мес или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствие омализумаба) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [147–156].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2). Лечение циклоспорином должно осуществляться врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным: регулярное физикальное обследование, измерение артериального давления на периферических артериях (при необходимости — суточное мониторирование артериального давления), контроль лабораторных показателей. Назначение препарата требует постоянного контроля функции почек, печени, артериального давления. Перед началом терапии циклоспорином необходимо исключить наличие инфекционных заболеваний (туберкулеза, гепатитов В и С), гипертензии, заболеваний почек, печени, злокачественных образований, изучить данные о сопутствующей медикаментозной терапии, которые необходимо проверять во время каждого последующего визита. Артериальное давление контролируют до лечения, на 2, 4, 6, 8-й нед, далее — ежемесячно (измеряется дважды, значения не должны превышать 140/90 мм рт. ст. для взрослых пациентов).

Лабораторные показатели, требующие контроля: общий (клинический) анализ крови необходим, так как циклоспорин может вызвать развитие нежелательных явлений — лейкопении, анемии, тромбоцитопении (исходный уровень, затем — ежемесячно) [157], исследование уровня креатинина в крови (исходный уровень — среднее из 2 отдельных измерений натощак; если расхождение составляет 10%, необходимо повторить исследование); далее — на 2, 4, 6 и 8-й нед, затем — ежемесячно, исследование уровня калия в крови (исходный уровень, затем — ежемесячно), исследование уровня общего магния в сыворотке крови (исходный уровень, затем — ежемесячно), анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, уровня мочевины в крови (исходный уровень, затем — ежемесячно), мочевой кислоты (исходный уровень, затем — ежемесячно), исследование уровня циклоспорина (при возможности) для контроля безопасности проводимой системной терапии циклоспорином; туберкулиновый тест исходно; если это необходимо — осуществить скрининговые тесты онкопоиска [157]. Циклоспорин способен вызвать развитие нежелательных явлений — увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гиперлипидемию, гиперурикемию, гиперкалиемию, гипомагниемию, гипогликемию, может также вызывать дозозависимое обратимое увеличение концентрации билирубина в плазме крови и активности ферментов печени. Возможно гепатотоксическое действие циклоспорина с развитием холестаза, желтухи, гепатита и печеночной недостаточности [157].

Повышение уровня креатинина в крови может свидетельствовать о нефротоксическом действии и потребовать снижения дозы: на 25% при возрастании уровня креатинина в крови более чем на 30% от исходного и на 50%, если уровень его повышается вдвое. Если уменьшение дозы в течение 4 нед не приводит к снижению уровня креатинина в крови, циклоспорин отменяют.

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/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 нед, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. При достижении удовлетворительного клинического результата дозу постепенно снижают и, если возможно, отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг/нед в течение 4 нед или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед.

Применение живых ослабленных вакцин во время лечения циклоспорином не рекомендуется. Пациентам, получающим данную терапию, рекомендуется вакцинация против пневмококка и гриппа [157]. Не следует проводить длительную терапию циклоспорином (более 3 мес).

Терапия обострения крапивницы и/или ангиотека

Для лечения тяжелого обострения крапивницы с целью полного и/или частичного устранения волдырей и кожного зуда рекомендуется короткий курс глюкокортикоидов [13, 19, 106, 107]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для купирования обострения коротким курсом (у взрослых до 10 дней, у детей — 3–7 сут) может использоваться перорально преднизолон в дозе 20–50 мг/сут у взрослых и в дозировке 1–2 мг/кг/сут у детей. Постепенной отмены глюкокортикоидов при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции может применяться также дексаметазон [2, 23, 106, 107].

Взрослым с тяжелым ангиотеком, которым требуется госпитализация по поводу ангиотека, возможно применение метилпреднизолона: 60–80 (125) мг внутривенно в начале терапии, далее — переходить на пероральный прием на 5–7 дней [104, 109].

Не рекомендуется использование длительных курсов глюкокортикоидов для лечения пациентов с хронической крапивницей с целью предупреждения развития побочных эффектов данных препаратов [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В случае жизнеугрожающей ситуации при развитии ангиотека в области гортани рекомендуется проведение экстренной интубации трахеи или трахеостомии [104]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Показание к хирургическому вмешательству у пациентов с ангиотеком в области гортани определяют на основании результатов клинического обследования. В том случае, когда обострение крапивницы и/или ангиотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»). Пациентам, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина 0,1% 1,0 мл в ампулах.

Пациентам с крапивницей не рекомендуется рутинное назначение глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии (топической кортикостероидной тера-

пии). Возможно рассмотреть данный вариант терапии только для некоторых пациентов с замедленной от давления крапивницей [2, 158–160]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Альтернативная терапия крапивницы

Не рекомендовано рутинное применение альтернативной терапии ХСК в связи с очень низким уровнем доказательств эффективности и/или безопасности. Возможно рассмотреть использование взрослым пациентам только в исключительных случаях при отсутствии эффекта от других видов терапии:

- дапсон от 25 мг/сут с постепенным повышением дозы до 100 мг/сут [161] или в дозе 100 мг/сут в течение 3 или 6 нед [162]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- сульфасалазин 500 мг, или 2000 мг, или 3000 мг, или 4000 мг/сут [161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- метотрексат — таблетки (2,5 мг каждые 12 ч 2–3 дня в неделю, в течение 1–2 нед или 10–15–20 мг/сут 1 р/нед) [161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- иммуноглобулин человека нормальный — внутривенно 0,2–0,5–1 г/кг/сут — разово или в течение 3 дней, либо 0,4 г/кг/сут или 2 г/кг/сут — в течение 5 дней, либо 2 г/кг каждые 4–6 нед, либо 0,15 г/кг (курсом от 6 до 51 введения в зависимости от клинической ситуации) [161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- монтелукаст — таблетки (10 мг в день) [163, 164]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
или
- плазмаферез (код медицинской услуги А18.05.001.001) — 3 раза в течение 5 дней, общий объем удаленной плазмы — 4,2–9,01 л (в среднем 6,9 л) [165] или 6 процедур через день, объем удаляемой плазмы — 200–300 мл (общий объем удаленной плазмы в течение курса — 2000 мл) [111]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям проводится по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента / законного представителя.

Терапия крапивницы при беременности и лактации

Тот же лечебный алгоритм у беременных и кормящих женщин с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда необходимо применять с осторожностью и оценкой «риск – польза» [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Всем беременным

пациенткам с крапивницей (с учетом соблюдения принципа безопасности применения препаратов при беременности и грудном вскармливании) рекомендуется принимать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) для лечения с целью устранения кожного зуда и волдырей: лоратадин с возможной экстраполяцией на цетиризин с экстраполяцией на левоцетиризин [2, 166, 167].

Современные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) применяются в качестве терапии первой линии крапивницы у беременных. Прием этих препаратов связан с допустимым риском. Эти средства относятся к категории В (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на внутриутробного ребенка, но не проводились адекватные хорошо контролируемые исследования у беременных женщин). В настоящее время нет данных о врожденных дефектах у детей женщин, принимавших антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) во время беременности [166, 168–171].

Все антигистаминные средства системного действия обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях. Исследования по безопасности повышенных доз антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения), принимаемых беременными и кормящими женщинами, не проводились.

Применение антигистаминных средств системного действия (седативных, первого поколения) непосредственно перед родами может вызвать угнетение дыхания и другие нежелательные явления у новорожденных. Препараты следующих этапов применяются с учетом индивидуальных показаний, оценки «риск – польза» для беременной женщины и внутриутробного ребенка, тератогенности и эмбриотоксичности [2].

С учетом расширения показаний для назначения омализумаба при хронической крапивнице обсуждается вопрос о возможном его применении при беременности, и описаны случаи безопасного и эффективного применения омализумаба у беременных пациенток с ХСК [172–175].

По классификации FDA циклоспорин относится к категории С: польза от применения может превышать риски. Обсуждается вопрос о возможном использовании циклоспорина при беременности у пациенток с хронической крапивницей, в настоящее время есть опыт применения препарата у беременных пациенток с аутоиммунной и другой патологией [176–178].

Не рекомендуется применять антигистаминные средства системного действия (седативные, первого поколения) у беременных с ХСК с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда в связи с недостаточным профилем безопасности [117, 179]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Всем пациентам (законным представителям пациентов) с крапивницей необходимо проводить обучение с целью повышения информированности пациента о причинах, симптомах, методах обследования, лечения и контроля крапивницы [180–182]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Программа обучения пациентов (законных представителей пациентов) с крапивницей должна включать предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента и обучение заполнению дневников оценки

тяжести и контроля над заболеванием. Цель обучения — сообщить пациенту с крапивницей и членам его семьи информацию, необходимую для максимально эффективного лечения. Обучение предусматривает проведение просветительской работы среди всех участников лечебного процесса: самого пациента с крапивницей, членов его семьи, медицинских работников.

Рекомендуется рассмотреть необходимость консультации медицинского психолога и проведение соответствующих реабилитационных мероприятий пациентам с хронической крапивницей и/или их законным представителям, испытывающим стресс, тревожность, беспокойство и т.п. с целью устранения этих проблем [20, 24, 183]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактика направлена на сохранение длительной ремиссии и предупреждение обострений и включает в себя элиминационные мероприятия: устранение или ограничение воздействия физических или иных триггеров крапивницы (холод, тепло, физическая нагрузка, ингибиторы АПФ, НПВП и т.п.), контроль активности заболевания с помощью анкет (UAS7, UCT, AAS), прием базисной терапии.

Рекомендуется проведение вакцинации по индивидуальному плану в период контроля заболевания [184]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Необходимо обеспечить индивидуальный подход к вакцинации.

Вакцинация не проводится в период обострения заболевания. Учитывая, что польза от вакцинации превышает возможные риски, необходимо обеспечить возможность проведения необходимых профилактических прививок в условиях стабильного течения болезни.

Диспансерное наблюдение

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)).

Этап диагностики, назначения и контроля терапии осуществляется с участием врача аллерголога-иммунолога, врача-педиатра/врача-терапевта, врача-дерматовенеролога. Если есть показания, то назначают консультации врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-эндокринолога детского, врача-ревматолога, врача-онколога, врача онколога-гематолога детского, врача-инфекциониста, врача-невролога, врача-психиатра, врача-гематолога, врача-оториноларинголога, врача-пульмонолога и/или других специалистов согласно клинической необходимости.

Динамическое (диспансерное) наблюдение пациента с хронической крапивницей осуществляется 1 раз в 3–6 мес врачом аллергологом-иммунологом или врачом-дерматовенерологом. В случае приема пациентом иммуносупрессивных препаратов наблюдение должно включать в себя диагностические мероприятия контроля состояния пациента (указано в соответствующих разделах).

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с крапивницей и ангиоотеком в зависимости от необходимости может быть оказана медицинская

помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с крапивницей и ангиоотеком обычно занимается врач аллерголог-иммунолог/врач-дерматовенеролог, а также врач-педиатр/врач-терапевт и другие специалисты при необходимости.

Чаще госпитализация осуществляется в аллергологическое/дерматовенерологическое/педиатрическое/терапевтическое отделение.

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению крапивницы и ассоциированных с ней заболеваний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь оказывается медицинскими работниками со средним медицинским образованием.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами-педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами); в педиатрической практике врач общей практики (семейный врач) должен лишь на первичном этапе осуществить маршрутизацию пациента детского возраста к врачу-педиатру, в том числе может (например, при возникновении потребности) оказать медицинскую помощь в неотложной и экстренной формах в условиях отсутствия врача-педиатра в первичном звене (на этапе первичной медико-санитарной медицинской помощи).

При наличии медицинских показаний к медицинской помощи, не требующей оказания в стационарных условиях, врач-терапевт участковый, врач-педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач), медицинский работник со средним медицинским образованием, врач-терапевт, врач-педиатр направляют пациента в кабинет врача аллерголога-иммунолога и/или врача-дерматовенеролога медицинской организации для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом аллергологом-иммунологом или врачом-дерматовенерологом, а в случае его отсутствия — врачом-терапевтом, врачом-педиатром.

При невозможности оказания медицинской помощи в рамках первичной медико-санитарной помощи и наличии медицинских показаний пациент направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь.

При наличии медицинских показаний пациенту может быть оказана скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь.

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.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами аллергологами-иммунологами и/или врачами-дерматовенерологами, врачами-педиатрами в стационарных условиях и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных биологических препаратов, методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Длительность стационарного этапа оказания медицинской помощи всем пациентам с крапивницей (в том числе в условиях дневного пребывания) зависит от степени тяжести состояния пациента, нозологической формы крапивницы, скорости и степени достижения клинического эффекта терапии.

При наличии у пациента медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи направление пациента в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляется в соответствии с Порядком направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Эпизод острой крапивницы и/или ангиотека без дальнейшего рецидивирования обычно не требует углубленного обследования; взрослых пациентов наблюдают в амбулаторно-поликлинических условиях врач аллерголог-иммунолог, врач-дерматовенеролог, врач-терапевт; детей наблюдает в амбулаторно-поликлинических условиях врач-педиатр, кратность в среднем 1 раз в 3–6 мес, по показаниям проводятся консультации специалистов. 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 / в круглосуточном стационаре.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т.п.

В случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы 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 и т.п.

Избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде.

При солнечной крапивнице 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.

Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

При острой крапивнице, сопровождающей анафилактическую реакцию, отсутствие медицинской помощи и промедление в ее оказании может оказаться фатальным.

При холодовой крапивнице в результате купания в холодной воде пациент может погибнуть вследствие системных проявлений (падение артериального давления, удушье).

Отек гортани без оказания помощи может быть фатален.

Средняя продолжительность ХСК — от 2 до 5 лет [185, 186].

Спонтанная ремиссия отмечается у 30–50% пациентов с ХСК в течение 1 года [187, 188]. Частота наступления спонтанной ремиссии у детей выше [189, 190]. Симптомы сохраняются в пределах 5 лет у 30% пациентов. Более 20% пациентов страдают дольше 5 лет [187, 191].

Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

Антигистаминные средства системного действия эффективны у 40–60% пациентов с ХСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщать.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

А.А. Кубанов

<https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Е.Р. Аравийская

<https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>

Н.Г. Астафьева

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

В.Т. Базаев

<https://orcid.org/0000-0003-0353-3147>

Е.Ю. Борзова

<https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>

Е.А. Вишнева

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

И.В. Данилычева

<http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

О.Г. Елисютина

<https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Л.Ф. Знаменская

<https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

А.Э. Карамова

<https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-1589-5623>

Р.Я. Мешкова

<https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

О.Ю. Олисова

<https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

А.В. Самцов

<https://orcid.org/0000-0002-9458-087>

Л.Р. Селимзянова

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

Е.В. Соколовский

<https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Е.С. Феденко

<https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

О.С. Федорова

<https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Д.С. Фомина

<https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>

В.Р. Хайрутдинов

<https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>

В.В. Чикин

<https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>

А.Е. Шульженко

<https://orcid.org/0000-0003-0268-9350>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. — 34 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu krapiwnitsy. Moscow: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2015. 34 p. (In Russ).]
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
3. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>
4. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, et al. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00689>
5. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772–1781.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>
6. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, et al. Basophil FcεpsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):441–448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.035>
7. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):456–460. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02212.x>
8. Gibbs BF, R athling A, Zillikens D, et al. Initial FcεpsilonRI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1060–1067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.022>
9. Maurer M, Church MK, Gonalo M, et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):16–32. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13198>
10. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-31>
11. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270–1277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
12. 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: <https://doi.org/10.2340/00015555-1573>
13. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>
14. Fricke J,  vila 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: <https://doi.org/10.1111/all.14037>
15. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and angioedema across the ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866–1874. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.0302-6>
16. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, et al. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: review of omalizumab clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):500–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.0035>
17. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627–635. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3674>
18. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236–1242. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3182>
19. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc011186>
20. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
21. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869–873. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x>
22. Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):211–218. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110831>
23. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii k praktike. Namazova-Baranova LS, ed. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2010. 668 p. (In Russ).]
24. Nettis E, Foti C, Ambrifi M, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00123-8>
25. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.049>
26. Kolkhir P, Andr  F, Church MK, et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19–36. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12870>
27. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(2):206–218. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.2.206>
28. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965–2981. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14757>
29. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(4):545–559. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.4.545>
30. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, et al. Chronic spontaneous urticaria in children — a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):303–310. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12870>
31. Spickett G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb*. 2014;44(1):50–54. doi: <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2014.112>
32. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308–322. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12818>
33. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):86–95. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2018.38.4104>
34. Fedorova OS, Fedotova MM, Zvonareva OI, et al. Opisthorchis felineus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008421. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008421>
35. Sayasone S, Odermatt P, Phoumindr N, et al. Epidemiology of Opisthorchis viverrini in a rural district of southern Lao PDR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(1):40–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.02.018>
36. Neumayr A. *Antiparasitic treatment recommendations: A practical guide to clinical parasitology*. Hamburg: Tredition GmbH; 2016. 173 p.
37. Ataseven A, Durmaz K, Ozer I, Dursun R. Gallstones at chronic spontaneous urticaria patients: A retrospective clinical study. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13212. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13212>
38. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):295–302. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3764>
39. 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: <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3915>
40. Sagra es-Montalv n A, Barreto-Su rez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relaci n entre infecci n por Helicobacter pylori y

- urticaria crónica. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):396–402. doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i4.283>
41. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter.* 2019;24(6):e12661. doi: <https://doi.org/10.1111/hel.12661>
42. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575–1596. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13384>
43. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422–441; quiz 442–443.
44. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–616. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12380>
45. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>
46. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51–S131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
47. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part 1. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:541–555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.686>
48. Niu XL, Zhu LL, Shi MH, et al. Association of positive and negative autologous serum skin test responses with clinical features of chronic spontaneous urticaria in Asian patients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):2603–2613. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7266>
49. Kulthanan K, Subchookul C, Hunnangkul S, et al. 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: <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.5.736>
50. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(2):105–108. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.39690>
51. Khan DA. Chronic spontaneous urticaria: Standard management and patient education. In: *UpToDate.* Last updated: Apr 26, 2022. Available online: https://www.uptodate.com/contents/chronic-spontaneous-urticaria-standard-management-and-patient-education?search=urticaria&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed on September 30, 2023.
52. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0993-z>
53. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019;59:8–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.004>
54. Adeyeni TA, Domack A, Britt C. What Is the Role of Laryngoscopy in Angioedema Isolated to the Lips, Without Laryngeal Symptoms? *Laryngoscope.* 2020;130(12):2740–2741. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.28664>
55. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy.* 2013;68(9):1185–1192. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12209>
56. Shikhar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:36. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-36>
57. Prosty C, Gabrielli S, Mule P, et al. Validation of the Urticaria Control Test (UCT) in Children With Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(12):3293–3298.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.037>
58. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63(6):777–780. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x>
59. Patruno C, Napolitano M, Ferrucci S, et al. Four-week Urticaria Activity Score-7 as a Useful Patient-reported Outcome to Assess Chronic Spontaneous Urticaria: A Multicentre Study Evaluation of Adherence and Patients' Perspective. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):903–904. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3231>
60. Борзова Е.Ю., Салугина С.О. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 34–44. [Borzova EYu, Salugina SO. Current Problems in the Differential Diagnosis of Urticaria. *Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology.* 2017;7(1):34–44. (In Russ.)]
61. Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* 1977;296(25):1440–1442. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197706232962505>
62. Данилычева И.В., Борзова Е.Ю., Ильина Н.И. Уртикарный васкулит. От диагностики к лечению // *Российский аллергологический журнал.* — 2012. — Т. 5. — № 1. — С. 71–76. [Danilycheva IV, Borzova EYu, Il'ina NI. Urtikarnyi vaskulit. Ot diagnostiki k lecheniyu. *Russian Journal of Allergy.* 2012;5(1):71–76. (In Russ.)]
63. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3):181–215. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60438-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60438-3)
64. Махнева Н.В. Современный взгляд на диагностику и лечение буллезных дерматозов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2011. — № 9. — С. 15–17. [Makhneva NV. Sovremenniy vzglyad na diagnostiku i lechenie bulleznikh dermatozov. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2011;(9):15–17. (In Russ.)]
65. Банченко Г.В., Флейшер Г.М., Горин А.А. Опыт лечения многоформной экссудативной эритемы // *Медицинский алфавит.* — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 44–46. [Banchenko GV, Fleisher GM, Gorin AA. Opyt lecheniya mnogofornnoi ekssudativnoi eritemy. *Medical alphabet.* 2013;1(1):44–46. (In Russ.)]
66. Patel S, Patel R, Draikiwicz S, Capitle E. Peripheral T-cell lymphoma: a challenging mimic of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(2):94–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.06.013>
67. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):287–vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2004.01.002>
68. Халиулин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов // *Лечащий врач.* — 2012. — № 8. — С. 83–89. [Khaliulin YuG. Mastocytosis: clinical manifestations, the methods of diagnostics and the tactics of observation of the patients. *Lechaschi Vrach.* 2012;(8):83–89. (In Russ.)]
69. Мухин Н., Моисеев С., Попова Е. и др. Поздние проявления Лаймской болезни // *Врач.* — 2006. — № 5. — С. 35–38. [Mukhin N, Moiseev S, Popova E, et al. Pozdnie proyavleniya Laimskoi bolezni. *Vrach (The Doctor).* 2006;(5):35–38. (In Russ.)]
70. Кочергин Н., Никитина Е., Цыкин А. Некоторые особенности дерматозов беременных // *Врач.* — 2010. — № 1. — С. 51–55. [Kochergin N, Nikitina E, Tsykin A. Nekotorye osobennosti dermatozov beremennykh. *Vrach (The Doctor).* 2010;(1):51–55. (In Russ.)]
71. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. Побочные аллергические реакции на медикаменты в дерматологии // *Имунопатология, аллергология и инфектология.* — 2003. — № 3. — С. 45–67. — doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.3.60> [Novikov DK, Sergeev YuV, Novikov PD, Sergeev AYU. Adverse allergic reactions on drugs and other preparations in dermatology. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2003;(3):45–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.3.60>]
72. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, et al. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):723–729. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.003>
73. Антонова О.В., Трофимов П.Н., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Ретикулярный эритематозный муциноз // *Вестник дерматоло-*

- гии и венерологии. — 2014. — № 5. — С. 96–99. [Antonova OV, Trofimov PN, Belousova IE, Samtsov AV. Reticular erythematous mucinosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;(5):96–99. (In Russ).]
74. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus — a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(2):275–287. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12673>
75. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Kuz'mina NN, Salugina CO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei*: Educational and methodological manual. Moscow: IMA-PRESS; 2012. (In Russ).]
76. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE, eds. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015. pp. 609–641.
77. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1177–1182. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200549>
78. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562–568. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12129>
79. De Castro FR, Masouye I, Winkelmann RK, Saurat JH. Urticarial pathology in Schnitzler's (hyper-IgM) syndrome. *Dermatology*. 1996;193(2):94–99.
80. Знаменская Л.Ф., Осокина Д.Е., Вавилов А.М. Синдром Свита // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2008. — № 2. — С. 94–96. [Znamenskaya LF, Osokina DE, Vavilov AM. Sweet-Syndrome. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008;(2):94–96. (In Russ).]
81. Butterfield JH. Flushing and urticarial syndromes presenting as anaphylaxis. In: *Anaphylaxis and hypersensitivity reactions*. Castells M, ed. Springer; 2010. pp. 271–284.
82. Хегер П.Г. *Детская дерматология: дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков*. — М.: Издательство Панфилова; 2013. — 634 с. [Kheger PG. *Detskaya dermatologiya: differentsial'naya diagnostika i lechenie u detei i podrostkov*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2013. 634 p. (In Russ).]
83. *Аллергология и иммунология: практические рекомендации для педиатров* / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 512 с. [Allergologiya i immunologiya: Practical recommendations for pediatricians. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM, eds. Moscow: PEDIATR; 2020. 512 p. (In Russ).]
84. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, et al. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr Virus primary infection? *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1661–1662. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit553>
85. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.1159/000481988>
86. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>
87. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):362–369. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833c79d7>
88. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl 1):S6–S14.
89. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, et al. Parasitic Infections in Children with Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(2):130–135. doi: <https://doi.org/10.1159/000450953>
90. Zuberbier T, Chantraine Kess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria — a prospective study. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(6):484–487. doi: <https://doi.org/10.2340/0001555575484487>
91. 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: <https://doi.org/10.2340/00015555-3015>
92. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):898–902. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06095.x>
93. 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: <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1203-3>
94. 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: <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.164>
95. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, et al. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021;13(5):1395. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051395>
96. *Аллергология: федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина*. — М.: Фармарус Принт медиа; 2014. — 126 с. [Allergologiya: Federal clinical guidelines. Khaitov RM, Il'ina NI. Moscow: Farmarus Print media; 2014. 126 p. (In Russ).]
97. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):1030–1032. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90299-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90299-8)
98. Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatology*. 2012;224(2):101–105. doi: <https://doi.org/10.1159/000336572>
99. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD006137. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006137>
100. Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00365-3>
101. Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):17–24. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12967>
102. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(4):e00499. doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.499>
103. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs*. 1994;48(4):617–637. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-199448040-00009>
104. Zuraw B. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management. In: *UpToDate*. Last updated: Sep 17, 2023. Available online: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?search=urticaria&topicRef=8108&source=related_link. Accessed on October 01, 2023.
105. *Анафилактический шок: федеральные клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Федерация анестезиологов и реаниматологов*. — М.; 2022. [Anafilakticheskii shok: Federal clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Moscow; 2022. (In Russ).]
106. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(4):295–297. doi: <https://doi.org/10.2340/0001555576295297>
107. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):386–390.
108. Talarico V, Marseglia GL, Lanari M, et al. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and

- predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(2):80–85. doi: <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.148>
109. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2019;20(4):587–600. doi: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.5.42650>
110. Agache I, Rocha C, Pereira A, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy.* 2021;76(1):59–70. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14547>
111. Aleksandravičiute L, Malinauskienė L, Cerniauskas K, Chomiciene A. Plasmapheresis: Is it a potential alternative treatment for chronic urticaria? *Open Med (Wars).* 2021;17(1):113–118. doi: <https://doi.org/10.1515/med-2021-0399>
112. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014;75(2):88–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>
113. Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200102010-00005>
114. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy.* 2009;64(4):605–612. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x>
115. Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al. Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):168–174. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1434>
116. Murota H, Kitaba S, Tani M, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int.* 2010;59(4):345–354. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-0A-0182>
117. Fein MN, Fischer DA, O’Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:61. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9>
118. Chu DK, Oykhman P, Sussman GL. How to use antihistamines. *CMAJ.* 2021;193(14):E478–E479. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.201959>
119. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676–682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.047>
120. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):672–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>
121. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1088–1091. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x>
122. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):956–970.e57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.055>
123. Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):282–291. doi: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0649>
124. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153–1165. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14768>
125. Church MK, Tiongco-Recto M, Ridolo E, Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(3):445–454. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1681134>
126. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, et al. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6 Pt 2):1090–1093. doi: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70163-v](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70163-v)
127. Zuberbier T, Münzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324–327. doi: <https://doi.org/10.1159/000246281>
128. Zhang L, Wu J, Qi Y, et al. Long-term combinations and updosing of second-generation H1-antihistamines show efficacy and safety in the treatment of chronic spontaneous urticaria: A multicenter real-life pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1733–1736.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.006>
129. Sarti L, Barni S, Giovannini M, et al. Efficacy and tolerability of the updosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):153–160. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13325>
130. Koosakulchai V, Yuenyongviwat A, Sangsupawanich P. Risk factors of uncontrolled symptoms using the standard dose of second-generation H1-antihistamines in chronic spontaneous urticaria children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2022;40(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.12932/AP-030619-0573>
131. 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.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342>
132. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638–649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.032>
133. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29–38. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3447>
134. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567–573.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.010>
135. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202–209.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.038>
136. 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: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.306>
137. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–935. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215372>
138. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–109. doi: [10.1016/j.jaci.2013.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.013)
139. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):404–415. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13845>
140. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, et al. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(6):515–522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.05.003>
141. Jia HX, He YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Am J Ther.* 2020;27(5):e455–e467. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000912>
142. Summary of Product Characteristics — *Xolair (omalizumab)*. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf. Accessed on October 01, 2023.
143. Kocatürk E, Deza G, Kızıltaç K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):360–364. doi: <https://doi.org/10.1159/000491530>
144. 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: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>
145. Manzoor H, Razi F, Rasheed A, et al. Efficacy of Different Dosing Regimens of IgE Targeted Biologic Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Adult and Pediatric Populations: A Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2022;10(12):2579. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10122579>
146. Staubach P, Peveling-Oberhag A, Lang BM, et al. Severe chronic spontaneous urticaria in children — treatment options according to the guidelines and beyond — a 10 years review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):1119–1122. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1782326>
147. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):800–804. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12499960>
148. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, et al. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol.* 2007;150(4):509–518. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707002>
149. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, et al. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(1):50–54. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0939>
150. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365–372. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x>
151. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705–709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.078>
152. Kulthanan K, Chaweeikulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.017>
153. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409–413. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x>
154. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2101–2103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.012>
155. Rosenblum JD, Nassau S, Fonacier L, Mawhirt SL. Concomitant treatment with omalizumab and cyclosporine for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):111–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.020>
156. Mitchell S, Balp MM, Samuel M, et al. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol.* 2015;54(9):1088–1104. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12727>
157. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):949–974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.062>
158. Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):353–356. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06986.x>
159. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs.* 2004;64(22):2515–2536. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00003>
160. Barlow RJ, Macdonald DM, Black AK, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res.* 1995;287(3-4):285–288. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01105080>
161. Holm JG, Ilyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(1):80–97. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329505>
162. Morgan M, Cooke A, Rogers L, et al. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):601–606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.004>
163. Alkeraye S, AlRuhaimi DK. The Addition of Montelukast for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria. *Cureus.* 2021;13(7):e16137. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16137>
164. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1403–1405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.026>
165. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992;339(8801):1078–1080. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90666-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90666-q)
166. 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(2):121–132. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0479-9>
167. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy Medications During Pregnancy. *Am J Med Sci.* 2016;352(3):326–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.030>
168. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):19–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.05.053>
169. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3:iii28–iii31. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken168>
170. Golembesky A, Cooney M, Boev R, et al. Safety of cetirizine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(7):940–945. doi: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1441271>
171. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(9):775–788. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200831090-00006>
172. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.025>
173. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):e245–e246. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14034>
174. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med.* 2015;2015:368053. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/368053>
175. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):528–536.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.019>
176. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(1):149–167. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70320-3](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70320-3)
177. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71(8):1051–1055. doi: <https://doi.org/10.1097/00007890-200104270-00006>
178. Paziána K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013;36(5):279–294. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0034-x>

179. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100546>
180. Hacard F, Martin C, Verdu V, et al. Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2018;28(6):823–827. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3442>
181. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, et al. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. *J Cancer Educ.* 2011;26(1):12–21. doi: <https://doi.org/10.1007/s13187-010-0183-x>
182. Rooney MK, Santiago G, Perni S, et al. Readability of Patient Education Materials From High-Impact Medical Journals: A 20-Year Analysis. *J Patient Exp.* 2021;8:2374373521998847. doi: <https://doi.org/10.1177/2374373521998847>
183. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0278-3>
184. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2002. — 16 с. [Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok: Guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2002. 16 p. (In Russ).]
185. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):407–410. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60360-2)
186. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294–301. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x>
187. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387–391. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116217>
188. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy.* 2013;68(2):229–235. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12078>
189. Cortellazzo Wiel L, Conversano E, Giangreco M, et al. Natural history and predictors of recovery in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):201–204. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13299>
190. Özyılmaz-Bozat G, Şahiner ÜM, Buyuktiryaki B, et al. Children with chronic spontaneous urticaria: Recurrence after remission and its predictors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):796–798.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.010>
191. Van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):110–113. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x>

Статья поступила: 31.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 31.07.2023, accepted for publication 10.10.2023

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи аллергологи-иммунологи.
2. Врачи-дерматовенерологи.

3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-педиатры.
5. Врачи общей практики (семейные врачи).
6. Врачи-оториноларингологи.
7. Врачи анестезиологи-реаниматологи.
8. Врачи-эндокринологи.
9. Врачи-эндокринологи детские.
10. Врачи-ревматологи.
11. Врачи-инфекционисты.
12. Студенты-медики, ординаторы, аспиранты, слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям и др.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**Table 2.** Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**Table 3.** Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила не менее 5 лет.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем

и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего 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.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.