

Клинические рекомендации

## **Крапивница**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **L50/ L50.0 /L50.1/ L50.2 /L50.3/ L50.4 / L50.5 / L50.6 / L50.8 / L50.9/T78.3**

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: **20**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**
- **Российское общество дерматовенерологов и косметологов**
- **Союз педиатров России**

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	11
2.1 Жалобы и анамнез .....	13
2.2 Физикальное обследование .....	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	27
2.5 Иные диагностические исследования .....	35
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	47
3.1 Консервативное лечение .....	52
3.2 Хирургическое лечение .....	71
3.2 Иное лечение .....	71
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	72
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	73

6. Организация оказания медицинской помощи .....	74
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	76
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	78
Список литературы.....	79
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	80
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	82
Приложение А3. Справочные материалы .....	85
Приложение Б. Алгоритмы терапии пациента с хронической крапивницей.....	93
Приложение В. Информация для пациента.....	96
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	98

## Список сокращений

- АО – ангиоотек;
- анти-Fc<sub>ε</sub>RIα Ат – аутоантитела к α-цепям высокоаффинных рецепторов к иммуноглобулину класса E;
- анти-IgE Ат – аутоантитела к иммуноглобулину класса E;
- АТХ - анатомо-терапевтическо-химическая классификация, международная система классификации лекарственных средств
- МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения;
- нсН1-АГ- антигистаминные средства системного действия (без седативного эффекта - второго поколения)
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- РААКИ - Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов
- ТПО - тиреопероксидаза
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
- СРБ – С-реактивный белок;
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- AAS –тест (angioedema activity score) - оценка активности ангиоотеков
- ЕААСИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology – европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
- IgE – иммуноглобулин класса E;
- IgG – иммуноглобулин класса G;
- dsDNA – двухспиральная ДНК (double-stranded DNA)
- ssDNA – односпиральная ДНК (single-stranded)
- UAS 7 – urticaria activity score 7 (индекс активности крапивницы за 7 дней).
- UCT – тест (urticaria control test) - определение контроля над симптомами крапивницы

## **Термины и определения**

**Ангиоотек** – диффузный отек с захватом всей дермы и подкожной жировой клетчатки и/или слизистой оболочки и подслизистого слоя.

**Аутовоспалительные заболевания/синдромы** – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами лихорадки и клинической симптоматики, имитирующими ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин.

**Крапивница** – группа заболеваний, характеризующихся развитием волдырей, ангиоотеков или того и другого вместе.

**UAS 7 (Urticaria Activity Score 7)**, или Индекс Активности Крапивницы 7, для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS 7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней.

# 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Крапивница** (от лат. *Urtica* – крапива) – группа заболеваний, характеризующихся развитием волдырей, ангиоотеков или того и другого вместе [1, 2].

Состояния, при которых волдыри являются симптомом [кожные тесты, аутовоспалительные синдромы (заболевания, вызванные мутациями в протеин-кодирующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа), анафилаксия, наследственный ангиоотек и т. п.], не относятся к крапивнице.

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечение клеток в место образования волдыря.

Дегрануляция тучных клеток может произойти вследствие разных механизмов активации, включая связывание иммуноглобулинов E (IgE) с высокоаффинными рецепторами (Fc<sub>ε</sub>RI) 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 против Fc<sub>ε</sub>RI (35–40%). Эти IgG аутоантитела могут связать Fc<sub>ε</sub>RI 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 другие), которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [3, 4, 5].

Еще одним звеном патогенеза крапивницы являются нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов [6, 7, 8].

Дегрануляция тучных клеток может быть вызвана компонентами комплемента, нейропептидами и неизвестными механизмами. Некоторые неиммунологические факторы, такие как тепло или холод, ряд препаратов (НПВП, противовирусные, рентгеноконтрастные, опиаты 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 [11].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность острой крапивницы составляет 20% [12], среди детского населения - 2,1–6,7% [13], 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 [14]. 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% [15].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 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 – дермографическая крапивница;
- L50.4 – вибрационная крапивница;
- L50.5 – холинергическая крапивница;
- L50.6 – контактная крапивница;
- L50.8 – другая крапивница;
- L50.9 – неуточненная крапивница;
- T78.3 - ангионевротический отек.

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Крапивницу классифицируют по продолжительности течения, по типам и подтипам. У одного пациента могут быть две и более разных форм крапивницы [1, 11, 16].

Для острой крапивницы характерно развитие волдырей и/или ангиоотек в период менее 6 недель. Индуцируемая крапивница может протекать хронически, поэтому эти формы включены в классификацию хронической крапивницы. В течение 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 таблице 1. Крапивница может быть симптомом патологических состояний, указанных в таблице 2, поэтому требуется проведение дифференциального диагноза с этими заболеваниями [16].

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы, адаптировано по: [16]

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

Примечание.

<sup>1</sup>Например, аутореактивная, вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки;

<sup>2</sup> форма, известная как дермографическая крапивница;

<sup>3</sup> известная как холодовая контактная крапивница;

<sup>4</sup> известная как замедленная крапивница от давления;

<sup>5</sup> известная как тепловая контактная.

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

Пигментная крапивница (мастоцитоз)
Синдром активации тучных клеток (Mast cell activation syndrome (MCAS))
Уртикарный васкулит



Брадикинин-опосредованный ангиоотек (например, НАО)
Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой
Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS; 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 (Adult-onset Still’s disease - AOSD)

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

По характеру течения обычная крапивница подразделяется на острую и хроническую.

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

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

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

Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения. У 50% больных с хронической крапивницей наступает спонтанная ремиссия.

*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, часто у детей, могут приобретать фарфорово-белый цвет. При уменьшении выраженности отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Таким образом, для волдыря при крапивнице характерны следующие признаки:

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

Частным случаем крапивницы является *ангиоотек* (более ранние термины: *ангиоэдема*, *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 может быть чихание и затруднение носового дыхания. При поражении губ и языка отмечается резкое асимметричное увеличение их размеров, нарушается речь. При формировании отека в области гортани возникает осиплость голоса, вплоть до афонии, обусловленная отеком голосовых связок, а затем и затруднение дыхания.

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

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### **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 (табл. 3) [11].*

- Рекомендуется для диагностики крапивницы пациентам всех возрастных групп использовать наличие обратимых волдырей и/или ангиоотеков с целью постановки диагноза.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

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

При сборе анамнеза рекомендуется обратить внимание на описание пациентом элементов (вид, размер, локализация элементов, длительность сохранения элемента, наличие зуда, боли и т. д.); на наличие и/или отсутствие ангиоотеков и их локализацию; начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы; эффективность антигистаминных препаратов 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 АПФ или других лекарственных средств; стресс; наличие 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, 14].

**Комментарии:** *при сборе анамнеза при крапивнице следует ориентироваться на вопросы, представленные в Приложении А3.2. 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.*

## **2.2 Физикальное обследование**

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

Измерение артериального давления, ЧСС, измерение температуры тела, определение размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, аускультация легких, сердца, пальпаторное исследование брюшной полости могут выявить симптомы заболеваний, вероятно связанных с развитием и сохранением симптомов крапивницы. При наличии показаний для выявления сопутствующих заболеваний и очагов хронической инфекции, тяжелого и неконтролируемого течения заболевания следует провести соответствующее обследование [2, 14].

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- **Не рекомендуется** проводить обследование в случае острой крапивницы всем пациентам, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор с целью ограничения неоправданных методов обследования [2, 17].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** *в случаях анамнестических указаний на провоцирующий фактор показано дообследование.*

- **Рекомендуется** обследование всех пациентов при хронической крапивнице для выявления причины заболевания. В случае хронической крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования [2, 9, 14, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**  
(табл. 3).

**Комментарий:** *Спектр диагностики, кроме рутинных методов обследования, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента.*

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с хронической крапивницей и пациентам с острой крапивницей 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 в сыворотке (СРБ) 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 11, 19, 20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** *СРБ - чувствительный маркер, уровень которого может быть повышен при ХСК из-за активации тучных клеток, сопровождающейся воспалительной реакцией. Уровень СРБ коррелирует с активностью заболевания, ее длительностью и плохим ответом на антигистаминные препараты.*

- **Рекомендуется** проведение исследования уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) всем пациентам с хронической крапивницей и пациентам с острой крапивницей при повторных эпизодах для уточнения патогенеза заболевания [2, 19, 20, 22, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** исследование уровня IgG антител к тиреопероксидазе (Определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови) всем пациентам с хронической крапивницей с целью выявления возможного этиологического фактора [2, 20, 24, 25, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** *более чем у 10% пациентов с ХСК выявляется ХАИТ, диагностируемый по уровням антител IgG к ТПО. ХАИТ у пациентов с ХСК связан с другими*

*органоспецифичными и/или системными аутоиммунными заболеваниями, указывает на длительное течение заболевания, чаще отмечается у взрослых.*

- Рекомендуется рассмотреть проведение анализа крови биохимического общетерапевтического пациентам с хронической крапивницей для диагностики возможных причин крапивницы [2, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *обычно проводится исследование «печеночных» ферментов и билирубина: (Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови) [19,26]*

*Дальнейшее обследование проводится 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, 19, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Назначение обследования и выбор диагностических тестов проводится в соответствии с клинической ситуацией*

- **Рекомендуется** проведение тестов для исключения прочей инфекции, в том числе вирусной, *Helicobacter pylor*, пациентам с острой и хронической крапивницей при подозрении на возможную связь крапивницы и данной патологии с диагностической целью [2, 19, 25, 33, 34, 35, 36].

**(УУР - В, УДД -2)**

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *назначение обследования и выбор диагностических тестов проводится в соответствии с клинической ситуацией.*

- **Рекомендуется** исследование уровня антинуклеарных антител у пациентов с хронической крапивницей при подозрении на системный аутоиммунный процесс с дифференциально-диагностической целью [2].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** дальнейшее обследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

- **Рекомендуется** исследование С4 компонента комплемента и С1-INH количественно и качественно пациентам с изолированным ангиоотекотом при подозрении на наследственный ангионевротический отек с дифференциально-диагностической целью [2, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** дальнейшее обследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

- **Рекомендуется** исследование С3, С4, С1q компонентов комплемента пациентам с хронической крапивницей при подозрении на уртикарный васкулит с дифференциально-диагностической целью [20].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** уртикарный васкулит с гипокомплементемией диагностируют на основании двух основных критериев – крапивницы и/или ангионевроотекта, 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 [19, 43, 44]

- **Рекомендуется** исследование С4, С1-INH (количественного и качественного), антител к С1q пациентам с хронической крапивницей и ангиоотеками для дифференциальной диагностики приобретенного и спонтанного ангиоотекта [2, 19, 20].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение теста с аутологичной сывороткой взрослым пациентам с хронической крапивницей с целью определения признаков наличия функциональных аутоантител IgG против высокоаффинного IgE рецептора (FcεRIα) или IgE [20, 45]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **Комментарий:**

- *Положительный тест указывает на наличие функциональных аутоантител IgG против высокоаффинного IgE рецептора (FcεRIα) 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 H1-антигистаминные препараты средства системного действия [описание теста в приложении А3.4]*
  - *у детей тест с аутологичной сывороткой не стандартизирован.*
  - *проведение исследования рекомендуется специалистом, имеющим опыт постановки и навыки интерпретации результатов.*
- **Рекомендуется** рассмотреть проведение биопсии кожи пациентам с хронической крапивницей при подозрении на уртикарный васкулит с дифференциально-диагностической целью [2, 19, 20].

**•Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи пациентов с хронической крапивницей для дифференциальной диагностики в случае наличия у пациента клинических признаков уртикарного васкулита [2, 19, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** применение инструментальных методов обследования пациентам с хронической крапивницей в индивидуальном порядке в зависимости от предполагаемой причины заболевания с диагностической целью [20, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** *проводятся в рамках соответствующих клинических рекомендаций*



- **Рекомендуется** проведение холодого провокационного теста взрослым пациентам с хронической крапивницей для диагностики холодовой крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** 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 минут. Оно может быть увеличено или уменьшено (от 30 секунд до 20 минут) в отдельных случаях.

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

- в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.
- необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.
- определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.

- **Рекомендуется** проведение провокационного теста с давлением взрослым пациентам с хронической крапивницей для диагностики замедленной крапивницы от давления с соответствующим анамнезом (вариант индуцированной крапивницы) [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** 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 минут. Тест следует считать положительным, если на участке пробы обнаруживается отсроченный красный пальпируемый отек. Оценка теста проводится через 6 часов 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]

- в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.

- *необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.*
  - *определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.*
- **Рекомендуется** проведение теплового провокационного теста взрослым пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом для диагностики тепловой крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:**

*Тепловую крапивницу необходимо дифференцировать от холинергической крапивницы и от солнечной крапивницы. Провокационное тестирование следует проводить, прикладывая горячий стимул к коже ладонной части предплечья. Методы провокации тепла, которые можно использовать для кожных проб, включают испытания с использованием металлических / стеклянных цилиндров, наполненных горячей водой, ванны с горячей водой или измерения TempTest (рис. 1). Нагреть в течение 5 минут при температуре до 44 ° С. Некоторым пациентам может потребоваться более короткое или более продолжительное время провокации и более высокая температура. Через 10 мин после провокационного тестирования следует осмотреть места проведения испытаний и оценить результаты тестов. Тест считается положительным, если на исследуемом участке видны пальпируемые и четко видимые волдыри и кожная реакция по типу. Эта реакция в большинстве случаев сопровождается зудом и / или ощущением жжения<sup>3</sup>. [2].*

- *в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.*
  - *необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.*
  - *определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.*
- **Рекомендуется** рассмотреть проведение провокационного теста с ультрафиолетовым излучением и видимым светом взрослым пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом для диагностики солнечной крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Провокационное тестирование следует проводить путем воздействия ультрафиолетового излучения и видимого света. Перед фототестированием следует 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 следует проводить 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 минут. Тест следует считать положительным, если на участке теста виден пальпируемый волдырь, сопровождающийся зудом и/или жжением [2].

Применяются следующие приборы: вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий, утверждаемой Министерством здравоохранения Российской Федерации 132070 (Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии, для домашнего использования):

- Облучатель ультрафиолетовый «СВЕТЛЯЧОК» по АЛСП.941543.001ТУ
- Облучатель ультрафиолетовый ОУФ-10 "Солнышко" с принадлежностями по ТУ 9444-022-25616222-2015
- Облучатель ультрафиолетовый кварцевый в вариантах исполнения: ОУФК-01 «Солнышко», ОУФК-01М «Солнышко», ОУФК-01-1 «Солнышко», ОУФК-01-1М «Солнышко» с принадлежностями по ТУ 9444-006-25616222-2009
- Аппарат ультрафиолетового облучения «Катунь» по ТУ 9444-014-07532450-2011
- Облучатель ультрафиолетовый ОУФ-06 "Солнышко" по ТУ 9444-019-25616222-2011

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ОРГАНИЗАЦИЙ  
(ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЕЙ), ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ  
ПРОИЗВОДСТВО И ИЗГОТОВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>

**Комментарии:**

- в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.
- необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.
- определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.

- **Рекомендуется** проведение провокационного теста для диагностики дермографической крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) взрослым пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *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 минут после провокации появился зуд, пальпируемый волдырь. Появление эритемы без зуда указывает на простой дермографизм (нормальный физиологический ответ).*

- *в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.*
  - *необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.*
  - *определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.*
- **Рекомендуется** проведение провокационного теста для диагностики аквагенной крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) взрослым пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *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 минут 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.*

- *в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.*
  - *необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.*
- **Рекомендуется** проведение провокационного теста для диагностики холинергической крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) взрослым пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2, 46].

## **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Комментарии:** *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 ударов в минуту каждые 5 минут и до конечного максимального увеличения на 90 ударов в минуту выше начального уровня через 30 мин. Время появления волдырей коррелирует с тяжестью заболевания. Отмечается время начала потоотделения и появления первых симптомов. Наблюдение продолжается еще 10 минут в восстановительном периоде после 30 минут нагрузки в педиатрии провокационные тесты не стандартизированы.*
- *необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов.*
- *определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.*

### **2.5 Иные диагностические исследования**

#### ***2.5.1 Консультации и участие врачей-специалистов в диагностике и терапии пациентов с крапивницей***

- **Рекомендуется** консультация врача-аллерголога-иммунолога и/или врача-дерматовенеролога всем пациентам с хронической крапивницей с целью проведения диагностики/дифференциальной диагностики, назначения и коррекции терапии [47, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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

*Этап диагностики, назначения и контроля терапии осуществляется с участием: врача-аллерголога-иммунолога, врача-дерматовенеролога, врача-педиатра/врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-детского эндокринолога, врача-ревматолога, врача-онколога, врача-детского онколога-гематолога, врача-*

*инфекциониста, врача-невролога, врача-психиатра, врача-гематолога, врача-пульмонолога и других, согласно клинической необходимости.*

[2, 18, 20]

- **Рекомендуется** проведение ларингоскопии пациентам с хронической крапивницей с подозрением на ангиоотек гортани и / или при вовлечении в процесс ротоглотки (при ангионевротическом отеке лица и губ без четких данных за ангиоотек гортани – рассмотреть в индивидуальном порядке) с целью проведения диагностики/дифференциальной диагностики, назначения и коррекции терапии [48, 50, 51].

**Комментарии:** *исследование – ларингоскопия / фиброларингоскопия / видеоларингоскопия / эпифаринголларингоскопия может быть показано в случае клинической необходимости дифференциального диагноза и для назначения соответствующей терапии / медицинского вмешательства врачом-специалистом (врачом-оториноларингологом или иным специалистом).*

#### **2.5.2 Оценка активности заболевания и контроля над симптомами**

- **Рекомендуется** рассмотреть использование валидированных инструментов (шкал и опросников) пациентам с хронической крапивницей для решения вопроса о коррекции терапии [14, 52, 53].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

*Опросник Индекс Активности Крапивницы UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) применяется для оценки активности болезни / тяжести заболевания и для оценки результатов лечения (Приложение Г1);*

*Опросник Оценки Активности Ангиоотеков (AAS - Angioedema Activity Score) используют для оценки активности ангиоотеков (Приложение Г2)*

*Опросник - Тест Контроля Крапивницы (UCT - Urticaria Control Test) используют для оценки контроля болезни за последние 4 недели у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей (Приложение Г3);*

*Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (dermatological quality life index) с 16 лет и старше (Приложение Г4).*

*В настоящее время нет валидированных инструментов оценки тяжести крапивницы у детей, однако в клинической практике наиболее часто применяется Индекс Активности*

*Крапивницы (UAS 7). Иные тесты могут использоваться в зависимости от клинической ситуации [54].*

#### **2.5.4 Дифференциальная диагностика крапивницы при заболеваниях, сопровождающихся уртикарными высыпаниями**

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение дифференциальной диагностики хронической крапивницы с заболеваниями, имеющими сходную клиническую симптоматику, с целью своевременного установления диагноза и назначения адекватной терапии [2, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Алгоритм дифференциальной диагностики крапивницы представлен в Приложении А3.5

**Уртикарный васкулит (УВ).** Волдыри при УВ сохраняются более 24 часов, сопровождаются пурпурой, вторичной гиперпигментацией обусловленной гемосидерином (Приложение А3.6)

Чаще беспокоят жжение и болезненность, чем зуд. При УВ помимо уртикарных элементов могут наблюдаться ангиоотек, сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), [55, 56, 57]. 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 [55, 56, 57].

**Буллезный пемфигоид.** Чаще болеют пациенты после 60 лет. В начале заболевания на продромальном (небуллезном) периоде заболевания клинические проявления разнообразны и могут наблюдаться волдыри [55, 58, 59]. Такие элементы могут быть единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких месяцев.

**Многоформная экссудативная эритема.** Многоформная экссудативная эритема – острое заболевание кожи и слизистых, 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 (слизистой губ и щек, слизистой глаз и половых органов) наблюдаются у 70 % пациентов. Поражение слизистых оболочек типичны для большой формы.

При ознакомлении с анамнезом необходимо уточнить взаимосвязь с герпетической или микоплазменной инфекцией или приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), тетрациклин, пенициллин и др.) [55, 60].

**Т-клеточная лимфома кожи.** Т-клеточная лимфома нередко манифестирует распространенным кожным зудом. На ранних стадиях заболевания кожные инфильтраты, разрешающиеся в течение 24–48 часов и сопровождающиеся зудом, иногда ангиоотеком, могут интерпретироваться как крапивница [55, 58, 61].

**Пигментная крапивница.** Пигментная крапивница (также известная как пятнистопапuleзная форма кожного мастоцитоза) – наиболее распространенная форма кожного мастоцитоза. Пигментная крапивница характеризуется красно-коричневыми пятнами и папулами, при потирании 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 [55, 62, 63].

У некоторых пациентов также наблюдается уртикарный дермографизм на внешне неизменной коже.

В основном пигментной крапивницей болеют дети. Манифестация до года наблюдается в 80% случаев [62]. Прогноз заболевания благоприятный. Как правило, симптомы разрешаются в подростковом возрасте [63]. 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 рентгеноконтрастных веществ, опиатов, общей анестезией и укусами перепончатокрылых насекомых [62].

**Боррелиоз (болезнь Лайм).** Ранняя локализованная форма клещевого боррелиоза (болезнь Лайм) способна манифестировать хронической мигрирующей эритемой, которую необходимо дифференцировать от крапивницы. При диагностике болезни Лайм анамнестические данные могут указывать на факт пребывания в эпидемиологически опасных зонах. [55, 64].

**Полиморфные высыпания беременных.** Полиморфные высыпания беременных (известные еще как зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных) характеризуются возникновением на коже интенсивно зудящих отечных эритематозных папул и бляшек. Высыпания чаще возникают у первородящих в третьем триместре беременности и разрешаются на 7–10-е сутки после родов. Высыпания преимущественно локализуются в области живота, бедер и ягодиц, часто – в области стрий. [55, 65].

**Фиксированные лекарственные высыпания.** Фиксированные лекарственные высыпания характеризуются возникновением высыпаний 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 трех недель. При дифференциальной диагностике ведущее значение отводится сбору фармакологического анамнеза и тщательному физикальному обследованию [55, 66].

**Аутоиммунный прогестероновый дерматит.** 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 [55,67].

**Ретикулярный эритематозный муциноз.** 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 наблюдаются 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 [55, 68].

**Системная красная волчанка (СКВ).** Уртикарные и уртикарноподобные высыпания часто встречаются при системной красной волчанке (СКВ) и считаются кожными проявлениями СКВ, 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 может 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 должны вызывать подозрения о СКВ. [55, 69, 70].

#### **Аутовоспалительные заболевания (АВЗ).**

**Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS).** CAPS представляют собой группу редких врожденных АВЗ, которая включает в себя:

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

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.

[55,71, 72, 73].

**Синдром Шнитцлер (СШ).** Синдром Шнитцлер (СШ), который характеризуется рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммопатией, ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития АА-амилоидоза и лимфопролиферативных заболеваний. Кожные уртикарные высыпания обычно являются первым и основным симптомом болезни, локализуются на туловище, конечностях, ладонях и подошвах, в области головы и шеи, сохраняются в течение 12–24 часов, могут исчезать или сохраняться постоянно (рис. 5). 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) [55, 74, 75],

**Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита).** 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 приобретают кольцевидную или дугообразную форму. Появлению высыпаний предшествуют лихорадка до 39–40 °С, недомогание. Динамика высыпаний характеризуется ухудшением высыпаний в течение нескольких недель с постепенным разрешением элементов. В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз более 10000/мм<sup>3</sup>, увеличение количества нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ [55, 76].

**Синдром моноклональной активации тучных клеток.** 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 перепончатокрылых насекомых. 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 [55].

**Карциноидный синдром.** 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 [77].*

*Карциноидный синдром диагностируется при исследовании суточной экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче – главного метаболита серотонина. Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче повышен у пациентов с карциноидным синдромом в отличие от нормального уровня у больных мастоцитозом. [55, 77].*

***Дифференциальная диагностика крапивницы у детей** бывает затруднительна. Боль и жжение не являются типичными симптомами при крапивнице, однако могут присутствовать при выраженной клинической картине, когда имеют место интенсивный отек мягких тканей, периваскулярный инфильтрат в местах уртикарных элементов. 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 могут отмечаться болезненность мягких тканей при пальпации без ограничения объема пассивных движений. Вместе с тем редко, но встречаются островоспалительные изменения суставов при крапивнице. Однако этот симптом в обязательном порядке требует исключения системного заболевания.*

*Помимо вышеперечисленных заболеваний, следует помнить, что у детей на фоне острой инфекции могут возникать характерная для конкретного заболевания экзантема, а также острая крапивница, триггером которой могут быть лекарства, гомеопатические препараты или средства народной медицины на растительной основе. Дифференциальный диагноз 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 суток лихорадки, 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 думать некоторых врачей 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) [78]. Наиболее часто лекарственную экзантему у детей можно наблюдать при инфекционном мононуклеозе, в терапии которого необоснованно используются противомикробные препараты системного действия (в т.ч., бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины)[48, 79, 80].

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

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.

#### **3.1. Элиминация и устранение причин возникновения**

##### **3.1.1. Лекарства**

- Рекомендуется всем пациентам с крапивницей отменить и/или заменить подозреваемые лекарственные препараты на медикаменты других групп с целью исключения воздействия триггерного (причинного) фактора заболевания [2, 81].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Лекарственные средства могут быть причиной и/или провоцирующим фактором (например, ингибиторы АПФ, препараты групп «Другие анальгетики и антипиретики» (в т.ч., ацетилсалициловая кислота\*\*, парацетамол\*\*), «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» (в т.ч., ибупрофен\*\*), нестероидные противовоспалительные препараты)[81].

##### **3.1.2 Терапия инфекционных и воспалительных процессов**

- Рекомендуется всем пациентам с крапивницей в случае наличия инфекционных и воспалительных процессов проведение соответствующей терапии с целью воздействия на

эти процессы и оценку их влияния на течение крапивницы [81, 82, 83].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Выявленные воспалительные процессы у пациента 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.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с крапивницей проведение терапии выявленной паразитарной инвазии с целью лечения и оценки влияния инвазии на течение крапивницы [82, 83].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *в каждом случае решение принимается индивидуально.*

### **3.1.3 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 ангиоотечков).*

- **Рекомендуется** в случае доказанной пищевой аллергии всем пациентам с крапивницей избегать употребления в пищу этиологически значимых продуктов с лечебной и профилактической целью [84, 85, 86, 87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *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 [88].

В случае гиперчувствительности к гистамину и другим биогенным аминам в пищевых продуктах псевдоаллергической реакции улучшение на фоне низкогистаминовой диеты наступает через 3 недели. Примерно половина больных хронической крапивницей, соблюдавших диету с низким содержанием гистаминолибераторов, через 6 мес возвращаются к обычному питанию. При наступлении ремиссии или клиническом улучшении течения ХК, возможно расширение диеты и введение нового продукта каждые 3 дня.

Для принятия решения об элиминации того или иного продукта необходим корректный диагноз, также оценка риск-польза. Диеты с выраженными ограничениями могут вести к недостаточности питания [89].

Длительные ограничительные диеты при хронической спонтанной крапивнице не рекомендованы из-за низкого уровня доказательств их эффективности [85].

#### **3.1.4 Физические факторы**

- **Рекомендуется всем пациентам с крапивницей** 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 [90].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам с крапивницей 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 с целью исключения триггера и уменьшения проявлений крапивницы [2, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Рекомендуется всем пациентам с крапивницей** избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде при крапивнице, индуцированной холодовым воздействием с целью исключения триггера и уменьшения проявлений крапивницы [2, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам с крапивницей 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 для исключения действия триггера и уменьшения проявлений крапивницы. [2, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **3.2. Индукция толерантности**

- **Не рекомендуется** рутинное применение методов индукции толерантности пациентам с крапивницей вследствие низкой приверженности к методу, необходимости постоянного воздействия триггера для сохранения стойкого эффекта, отсутствием показаний для всех видов крапивницы, кроме холодовой, солнечной и холинергической [2, 91, 92].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **3.3 Симптоматическая терапия**

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

#### **3.3.1 Терапия острой крапивницы и ангиоотека**

**Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе**

- **Рекомендуется** всем пациентам с острой крапивницей и ангиоотеком использовать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного устранения симптомов.

[93, 94, 95, 98].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**



**Комментарий:** антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда с преимущественными характеристиками: селективным воздействием на H<sub>1</sub>-рецепторы, быстрым наступлением клинического эффекта, эффективностью в течение 24 ч и более, отсутствием тахифилаксии (привыкания), высоким уровнем безопасности, отсутствием седативного эффекта, отсутствием клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, отсутствием кардиотоксичности; они не должны являться субстратами транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P4503A (CYP3A), [1-5, 7, 63-81]. 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 [97, 98].

Только по особым показаниям (генерализованная со стабильными показателями гемодинамики) возможно рассмотреть назначение антигистаминных препаратов системного действия (седативных, первого поколения) парентерально: Клемастин, Хлоропирамин\*\*. 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 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).

В случае развития ангиоотека в области гортани рекомендовано проведение, при необходимости, экстренной интубации или трахеостомии. В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации по анафилаксии). 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.[99].

### **3.3.2 Терапия хронической крапивницы**

Алгоритм действий врача при симптоматическом лечении хронической крапивницы [2] приведен в приложении Б (см. Приложение Б).

#### **3.3.2.1 Терапия первой линии лечения хронической крапивницы**

**Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе**

- **Рекомендуется** всем пациентам с хронической крапивницей использовать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда.  
[93, 94, 95, 96].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда с преимущественными характеристиками: селективным воздействием на  $H_1$ -рецепторы, быстрым наступлением клинического эффекта, эффективностью в течение 24 ч и более, отсутствием тахифилаксии (привыкания), высоким уровнем безопасности, отсутствием седативного эффекта, отсутствием клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, отсутствием кардиотоксичности; они не должны являться субстратами транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P4503A (CYP3A), [1-5, 7, 63-81]. 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 [97, 98].

- **Рекомендуется** всем пациентам с крапивницей принимать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) для лечения хронической крапивницы регулярно, а не по потребности с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда.

[100, 101].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** Основная цель применения антигистаминных средств системного действия (неседативные, второго поколения) – предотвращение эффектов медиаторов тучной клетки в органах-мишенях. Эта группа лекарственных средств действует как обратный агонист  $H_1$ -рецепторов, стабилизируя их в неактивном состоянии. Это объясняет необходимость длительного постоянного приема антигистаминных препаратов для системного применения (неседативные, второго поколения). У пациентов с индуцируемыми формами крапивницы возможно назначение антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в режиме приема в связи с предполагаемым действием триггера (воздействие холодового фактора, физической нагрузки и т. д.). В случае длительного воздействия триггера прием

антигистаминных препаратов для системного применения (неседативные, второго поколения) может не отличаться от такового при хронической спонтанной крапивнице.

*Дезлоратадин* детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 1 мг 1 р в сутки; детям в возрасте с 1 года до 5 лет – по 1,25 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 11 лет по 2,5 мг 1 р в сутки; взрослым и подросткам от 12 лет по 5 мг 1 р в сутки.

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

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

*Фексофенадин* детям в возрасте от 6 до 11 лет 30 мг 1р в сутки; взрослым и подросткам старше 12 лет 120 мг в сутки.

*Цетиризин\*\** детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 2,5 мг 1р в сутки; детям в возрасте от 1 года до 2 лет по 2,5 мг 2 р в сутки; детям в возрасте от 2 до 6 лет по 2,5 мг 2 р в сутки или 5 мг 1 р в сутки; взрослым и детям старше 6 лет по 5-10 мг 1 р в сутки.

*Эбастин* взрослым и подросткам старше 12 лет по 10–20 мг 1 р в сутки (существует сублингвальная быстродиспенгируемая форма).

*Рупатадин* взрослым и подросткам старше 12 лет по 10 мг 1 р в сутки.

*Биластин* взрослым и подросткам старше 12 лет по 20 мг 1 р в сутки.

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

[102, 103, 104].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Побочные эффекты антигистаминных препаратов системного действия (седативных, антигистаминных препаратов первого поколения) обусловлены их проникновением через гемато-энцефалический барьер и связыванием с  $H_1$ -рецепторами головного мозга. В результате развивается седативный эффект, нарушение координации, внимания. Кроме этого, антигистаминные препараты системного действия (седативные, первого поколения) вызывают блокаду М-холинорецепторов с развитием сухости слизистых оболочек, нарушения зрения и мочеиспускания, хинидино-подобное влияние на миокард с развитием нарушений ритма. Для этой группы препаратов характерна тахифилаксия и необходимость в неоднократном суточном приеме для сохранения эффективности.

**Увеличение дозы антигистаминных препаратов системного действия (неседативных, второго поколения).**

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с крапивницей повышение дозы антигистаминных препаратов для системного применения (неседативных, второго поколения) до четырехкратной в случае неполного эффекта от указанных в инструкции доз с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда.

[105, 106, 107, 108, 109, 110, 111].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** необходимо помнить, что повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) не зарегистрировано (за исключением фексофенадина – в 1,5 раза (для взрослых) и эбастина – в 2 раза (с возраста 15 лет). В случае отсутствия эффекта от четырехкратно увеличенной дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) дальнейшее увеличение дозы не проводится.

- **Рекомендуется** пациентам при необходимости увеличения дозы антигистаминного средства системного действия (второго поколения) увеличивать дозу одного, а не комбинировать разные лекарственные средства с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [12, 14, 112].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** рассмотреть (с осторожностью) увеличение дозы антигистаминных препаратов системного действия (неседативных, второго поколения) до двухкратной при

неэффективности лицензированных доз данных препаратов детям с хронической крапивницей с лечебной целью [2, 16].

**(Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** решение об увеличении дозы антигистаминного средства системного действия (неседативного, второго поколения) принимается с разрешения врачебной комиссии и при получении информированного согласия пациента.

При сохранении симптомов крапивницы у детей на фоне применения возрастной дозы антигистаминных препаратов системного действия (неседативных, второго поколения) более 2–4 недель или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу антигистаминного препарата для системного применения (неседативного, второго поколения) увеличивают 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.

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. [2, 16].

### **3.3.2.2 Терапия второй линии лечения хронической крапивницы**

- **Рекомендуется** всем пациентам и детям с 12-летнего возраста при хронической спонтанной (идиопатической) крапивнице в случае, если симптомы сохраняются более 2-4 недель на фоне лечения антигистаминными средствами системного действия (неседативных, второго поколения) в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), добавить омализумаб\*\* к терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [14, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124]

**Уровень убедительности рекомендаций А - (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Препарат рекомендуется назначать пациентам, не отвечающим на антигистаминные средства системного действия (второго поколения) у лиц 12 лет и

*старше. Рекомендуемая доза омализумаба\*\* для лечения спонтанной крапивницы – 300 мг подкожно один раз в 4 недели не менее 6 месяцев лечения.*

*В случае отсутствия достаточного ответа на лицензированную дозу возможно увеличение дозы до #600 мг и/или сокращение интервала между инъекциями #до 2-х недель (осуществляется по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента/родителей (законных представителей) и ребенка старше 15 лет). [125, 126, 127]. 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 хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей не требуется учитывать уровень общего IgE и вес в отличие от пациентов с бронхиальной астмой.*

### **3.3.2.3 Терапия третьей линии лечения хронической крапивницы**

#### **#Циклоспорин\*\***

- **Рекомендуется** добавить #циклоспорин\*\* к терапии антигистаминными препаратами для системного применения (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 месяцев или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствие омализумаба\*\*) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *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 необходима 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 неделях, 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) [138], исследование уровня креатинина в крови (исходный уровень - среднее из 2-х отдельных измерений натощак; если расхождение составляет 10%, необходимо повторить исследование); далее на 2, 4, 6 и 8 неделе, 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 циклоспином\*\* (креатинина и мочевины в плазме крови, гиперлипидемию, гиперурикемию, гиперкалиемию, гипомагниемию, гипергликемию, циклоспорин\*\* может также вызывать дозозависимое обратимое увеличение концентрации билирубина в плазме крови и активности ферментов печени); туберкулиновый тест исходно; если это необходимо – осуществить скрининговые тесты онкопоиска.*

[138]

*циклоспорин\*\* может вызвать развитие нежелательных явлений – увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гиперлипидемию, гиперурикемию, гиперкалиемию, гипомагниемию, гипергликемию, циклоспорин\*\* 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. [138].*

*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 недель 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 в сутки не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. При возникновении рецидива проводят повторный курс.

При достижении удовлетворительного клинического результата #циклоспорин\*\* отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед.

Применение живых ослабленных вакцин во время лечения циклоспорином не рекомендуется. Пациентам, получающим данную терапию рекомендуется вакцинация против пневмококка и гриппа [138]. Не следует проводить длительную терапию #циклоспорином\*\* (более 3 мес). Необходимо помнить, что применение #циклоспорина\*\* при хронической крапивнице проводится по незарегистрированным показаниям.

### 3.3.3 Лечение обострения крапивницы и/или ангиоотека

- **Рекомендуется** короткий курс кортикостероидов системного действия для лечения тяжелого обострения крапивницы целью полного и/или частичного устранения волдырей и кожного зуда [14, 16, 139, 140].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** для купирования обострения коротким курсом (у взрослых до 10 дней, у детей – 3-7 сут.) может использоваться преднизолон\*\* в дозе 20-50 мг/сут у взрослых и в дозировке 1-2 мг/кг/сут у детей. Постепенной отмены кортикостероидов для системного применения при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции – может применяться также Дексаметазон\*\*.

[2, 18, 48, 139, 140].

- **Не рекомендуется** использование длительных курсов кортикостероидов системного действия для лечения пациентов с хронической крапивницей с целью предупреждения развития побочных эффектов данных препаратов [2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** проведение экстренной интубации трахеи (код медицинской услуги A11.08.009) или трахеостомии (код медицинской услуги A11.08.009) в случае жизнеугрожающей ситуации при развитии ангиоотека в области гортани



**Комментарии:** Показание к хирургическому вмешательству у пациентов с ангиоотекотом в области гортани определяют на основании результатов клинического обследования. В том случае, когда обострение крапивницы и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации по анафилаксии). Пациентам, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина\*\* 0,1%–1,0 мл в ампулах [99]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Не рекомендуется** пациентам с хронической крапивницей рутинное назначение глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии (топической кортикостероидной терапии). Возможно рассмотреть данный вариант терапии только для некоторых пациентов с замедленной от давления крапивницей [2, 141].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** только пациенты с замедленной от давления крапивницей могут получать глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии (топическая кортикостероидная терапия) [142, 143].

#### **3.4. Альтернативная терапия крапивницы**

Применение других, кроме описанных терапевтических опций (#дапсон\*\* (Код АТХ J04BA), #сульфасалазин\*\* (Код АТХ A07EC01), #метотрексат\*\* (Код АТХ L01BA), плазмаферез (код медицинской услуги A18.05.001.001), фототерапия (код медицинской услуги A20.01.005 - Фототерапия кожи), #иммуноглобулин человека нормальный (Код АТХ J06BA02) и т.д.) имеет очень низкий уровень доказательств и может использоваться только в исключительных случаях [144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152].

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.

#### **3.5. Терапия крапивницы при беременности и лактации**

**Рекомендуется** применять с осторожностью и оценкой пользы-риска тот же лечебный алгоритм у беременных и кормящих женщин с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [2]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *всем беременным пациенткам с крапивницей с учетом соблюдения принципа безопасности применения препаратов при беременности и грудном вскармливании принимать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) для лечения с целью устранения кожного зуда и волдырей: Лоратадин\*\* (код АТХ: R06AX13) с возможной экстраполяцией на Дезлоратадин (код АТХ: R06AX27) и Цетиризин\*\* (код АТХ: R06AE07) с экстраполяцией на Левоцетиризин (код АТХ: R06AE09).*

[2, 153, 154].

*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 плод, 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 [154, 155, 156, 157, 158].*

*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 плода, тератогенности и эмбриотоксичности [11].*

*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 хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей [159, 160, 161, 162].*

*По классификации FDA циклоспорин относится к категории С: польза для использования может превышать риски [163, 164, 165].*

**Не рекомендуется** применять антигистаминные средства системного действия (седативных, первого поколения) у беременных с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда в связи с недостаточным профилем безопасности [103, 166].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

### **3.6. Хирургическое лечение**

**Не применяется для лечения крапивницы.**

*Хирургическое вмешательство при крапивнице проводят при наличии у пациента сопутствующей патологии.*

### **3.7. Иное лечение**

Обезболивание не применяется.

## **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

- **Рекомендуется** всем пациентам (законным представителям пациентов) с крапивницей проводить обучение с целью повышения информированности пациента о причинах, симптомах, методах обследования, лечения и контроля крапивницы [167, 168, 169].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *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 [19, 54, 170].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

*Профилактика направлена на сохранение длительной ремиссии и предупреждение обострений, и включает 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 [171].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** 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-дерматовенеролога, врача-педиатра/врача-терапевта. Если есть показания, то назначают консультации врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-детского эндокринолога, врача-ревматолога, врача-онколога, врача-детского онколога-гематолога, 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 месяцев врачом-аллергологом-иммунологом или врачом-*

*дерматовенерологом. В случае приема пациентом иммуносупрессивных препаратов – наблюдение должно включать диагностические мероприятия контроля состояния пациента (указано в соответствующих разделах).*

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

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-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами-педиатрами участковыми и врачами общей практики (семейными врачами); в педиатрической практике врач общей практики (семейный врач) должен лишь на первичном этапе осуществить маршрутизацию (направление) 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 оказанию медицинской помощи, не требующей ее 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 - дерматовенерологом или врачом-аллергологом-иммунологом, 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 и может составлять в среднем от 7 до 14 койко-дней.

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 без дальнейшего рецидивирования у всех пациентов с крапивницей обычно не требует углубленного обследования; взрослых пациентов наблюдает 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.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

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 после купания в холодной воде пациент может погибнуть вследствие системных проявлений (падение артериального давления, удушье);

Отек гортани без оказания помощи может быть фатален;

Средняя продолжительность хронической спонтанной крапивницы – от 2 до 5 лет [172, 173].

Спонтанная ремиссия отмечается у 30–50% пациентов с ХСК в течение 1 года [174, 175]. Частота наступления спонтанной ремиссии у детей выше [176, 177]. Симптомы сохраняются в пределах 5 лет у 30% пациентов. Более 20% пациентов страдают дольше 5 лет [174, 178].

Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

Антигистаминные препараты системного действия эффективны у 40–60% пациентов с хронической спонтанной крапивницей.

## Критерии оценки качества медицинской помощи при крапивнице и/или ангиоотеке

Таблица 1 – критерии оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с крапивницей и/или ангиоотеком

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнена консультация пациента с острой крапивницей врачом-педиатром или врачом-терапевтом	C	5
2.	Выполнена консультация пациента с повторной острой крапивницей и/или ангиоотеком врачом-аллергологом иммунологом или врачом-дерматовенерологом	C	5
3.	Выполнена консультация пациента с хронической крапивницей и ангиоотеками врачом-аллергологом иммунологом или врачом-дерматовенерологом	C	5
4.	Выполнено назначение антигистаминного препарата системного действия (неседативного, второго поколения) пациенту с острой крапивницей	A	1
5.	<b>Не назначены</b> всем пациентам с крапивницей при отсутствии особых показаний антигистаминные препараты для системного применения (седативные, первого поколения)	C	5
6.	Выполнено назначение препарата группы кортикостероиды системного действия коротким курсом в случае тяжелого обострения крапивницы	C	5
7.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый пациенту с хронической крапивницей при диагностике	C	5
8.	Выполнен биохимический анализ крови на содержание СРБ пациенту с хронической крапивницей при диагностике	C	5
9.	Выполнено исследование уровня общего иммуноглобулина E (IgE) пациенту с хронической крапивницей при диагностике	C	5
10.	Выполнено определение содержания антител к тиропероксидазе пациенту с хронической крапивницей при диагностике	C	5
11.	Выполнено повышение дозы антигистаминных препаратов системного действия (неседативных, второго поколения) не выше четырехкратной в случае неполного эффекта от лицензированных доз у пациента с хронической крапивницей	B	2



№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
12.	Выполнено назначение омализумаба** в дополнение к антигистаминному препарату системного действия (неседативному, второго поколения) в случае недостаточного эффекта/отсутствия эффекта антигистаминного препарата системного действия (неседативного, второго поколения) пациенту с хронической крапивницей	A	1
13.	Выполнено назначение #циклоспорина** к антигистаминному препарату системного действия (неседативному, второго поколения) в случае отсутствия эффекта омализумаба** через 6 месяцев терапии или ранее, если симптомы непереносимы пациенту с хронической крапивницей	A	1

### Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015. – 34с.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Chong Neto HJ, Church MK, Criado PR, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Fonacier L, Gaskins M, Gáspár K, Gelincik A, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Grosber M, Hamelmann E, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Kessel A, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Lauerma A, Leslie TA, Magerl M, Makris M, Meshkova RY, Metz M, Micallef D, Mortz CG, Nast A, Oude-Elberink H, Pawankar R, Pigatto PD, Ratti Sisa H, Rojo Gutiérrez MI, Saini SS, Schmid-Grendelmeier P, Sekerel BE, Siebenhaar F, Siiskonen H, Soria A, Staubach-Renz P, Stingeni L, Sussman G, Szegedi A, Thomsen SF, Vadasz Z, Vestergaard C, Wedi B, Zhao Z, Maurer M. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021 Sep 18. doi: 10.1111/all.15090.
3. Bracken SJ, Abraham S and MacLeod AS (2019) Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front. Immunol. 10:627. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00627.
4. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-mediated autoimmunity. Front Immunol. 2018;9:689

5. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1772-1781.
6. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Gober L, Sterba PM, Chang H, et al. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:441-8.
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;35:456-60.
8. Gibbs BF, Rathling A, Zillikens D, Huber M, Haas H. Initial Fc εRI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1060–1067. PubMed: 17088130.
9. Maurer M., Church M.K., Goncalo M., Sussman G., Sanchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU) *JEADV.* 2015, v. 29 (Suppl. 3), p. 16-32.
10. Paul A. Greenberger. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organization Journal* 2014, 7:31, Sabroe and Greaves. *Arch Dermatol.* 1997;133:1003
11. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. Et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // *Allergy.* 2018. Vol. 73. P. 1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
12. 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.
13. 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
14. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy.* 2011;66:317–30.
15. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis. *Allergy.* 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
16. Kaplan AP. Clinical practice, Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346(3):175-179
17. Schoepke, Nicole et al. “Diagnosis of urticaria.” *Indian journal of dermatology* vol. 58,3 (2013): 211-8. doi:10.4103/0019-5154.110831
18. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с., Аллергология и иммунология (Практические

- рекомендации для педиатров). Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. М.: Союз педиатров России, 2020. 512 с.
19. Nettis E, Foti C, Ambrifi M, Baiardini I, Bianchi L, Borghi A, Caminati M, Canonica GW, Casciaro M, Colli L, Colombo G, Corazza M, Cristaudo A, De Feo G, De Pita' O, Di Gioacchino M, Di Leo E, Fassio F, Gangemi S, Gatta A, Hansel K, Heffler E, Incorvaia C, Napolitano M, Patruno C, Peveri S, Pigatto PD, Quecchia C, Radice A, Ramirez GA, Romita P, Rongioletti F, Rossi O, Savi E, Senna G, Triggiani M, Zucca M, Maggi E, Stingeni L. 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 May 6; 18:8.
  20. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, Jiao Q, Kolkhir P, Krause K, Magerl M, Pyatilova P, Siebenhaar F, Su H, Terhorst-Molawi D, Weller K, Xiang YK, Maurer M. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2274-2283. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.049. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33857657.
  21. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jan;47(1):19-36. doi: 10.1111/cea.12870. PMID: 27926978.
  22. 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:10.4168/aair.2021.13.2.206.
  23. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021 Feb 4. doi: 10.1111/all.14757. Epub ahead of print. PMID: 33539587.
  24. 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:10.4168/aair.2021.13.4.545.
  25. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, Pham BN, Maruani A. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 May;29(3):303-310.
  26. Spickett G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb*. 2014;44(1):50-4.
  27. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016; 71:308-322.
  28. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Mar 1;39(2):86-95.

29. O.S. Fedorova, M.M. Fedotova, O.I. Zvonareva, S.V. Mazeina, Y.V. Kovshirina, T.S. Sokolova, E.A. Golovach, A.E. Kovshirina, U.V. Konovalova, I.L. Kolomeets, S.S. Gutor, V.A. Petrov, J. Hattendorf, L.M. Ogorodova, P. Odermatt. *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020. 14(6): e0008421.
30. Sayasone S, Odermatt P, Phoumindr N, Vongsaravane X, Sensombath V, Phetsouvanh R, Choulamany X, Strobel M. Epidemiology of *Opisthorchis viverrini* in a rural district of southern Lao PDR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 Jan;101(1):40-7.
31. Antiparasitic treatment recommendations. A practical guide to clinical parasitology. Editor: Andreas Neumayr. Publisher: Tredition, ISBN: 3734508223. 2016. 173 P.
32. Ataseven A, Durmaz K, Ozer I, Dursun R. Gallstones at chronic spontaneous urticaria patients: A retrospective clinical study. *Dermatol Ther*. 2020 Mar;33(2): e13212.
33. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35:295-302.
34. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, Gangemi S. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Jan-Feb;37(1):18-22.
35. Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica [Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2017 Oct-Dec;64(4):396-402.
36. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH, Lee SY, Lee JS, Park YL, Lee SH, Kim JE. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 2019 Dec;24(6):e12661;
37. Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73, № 8. P. 1575–1596.
38. Caballero T. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2011. Vol. 21, № 5. P. 333–3476.
39. Caballero T. 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. Vol. 21, № 6. P. 422–441.
40. Cicardi M. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, № 5. P. 602–616.

41. Bowen T. et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6, № 24. P. 1–13
42. Agostoni A. 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. Vol. 114, № 3. P. S51–S131.
43. 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: 10.1016/j.jaad.2009.11.686.
44. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part 2. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:557–570. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.687.
45. Niu XL, Zhu LL, Shi MH, Zhang YJ, Gao XH, Qi RQ. 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 Apr;17(4):2603-2613. doi: 10.3892/etm.2019.7266. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30906452; PMCID: PMC6425266.
46. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014 Aug;75(2):88-93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.04.007. Epub 2014 May 1. PMID: 24837213.
47. Chronic spontaneous urticaria: Standard management and patient education David A Khan (last updated: Aug 18, 2020) [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](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).
48. Аллергология и иммунология (Практические рекомендации для педиатров). Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хайтова.. М.: Педиатръ, 2020. 512 с.37.
49. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, Marino P, Montano N, Morselli C, Ottaviani F, Perricone R, Triggiani M, Zanichelli A. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 2014 Feb;9(1):85-92. doi: 10.1007/s11739-013-0993-z. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24002787.

50. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019 Jan;59:8-13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30220453;
51. Adeyeni TA, Domack A, Britt C. What Is the Role of Laryngoscopy in Angioedema Isolated to the Lips, Without Laryngeal Symptoms? *Laryngoscope.* 2020 Dec;130(12):2740-2741. doi: 10.1002/lary.28664.
52. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-1372, 1372 e1361-1366.
53. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63(6):777-780.
54. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, Barbagallo M, Bernardini R, Bottau P, Bugliaro F, Caimmi S, Chiera F, Crisafulli G, De Ranieri C, Di Mauro D, Diociaiuti A, Franceschini F, Gola M, Licari A, Liotti L, Mastroianni C, Minasi D, Mori F, Neri I, Pantaleo A, Saretta F, Tesi CF, Corsello G, Marseglia GL, Villani A, Cardinale F. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* 2019 Aug 15;45(1):101.
55. Борзова Е.Ю., Салугина С.О. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы. "Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология" №1 (7)
56. Soter N.A. Urticarial venulitis // *Derm. Ther.* 2000. Vol. 13. № 4. P. 400–408.
57. 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.
58. Brodell L.A., Beck L.A. Differential diagnosis of chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100. № 3. P. 181–188.
59. Махнева Н. В. Современный взгляд на диагностику и лечение буллезных дерматозов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2011. № 9. С. 15–17.
60. Банченко Г.В., Флейшер Г.М., Горин А. А. Опыт лечения многоформной экссудативной эритемы // *Медицинский алфавит.* 2013. Т. 1. № 1. С. 44–46.
61. Patel S., Patel R., Draikiwicz S., Capitle E. Peripheral T-cell lymphoma: a challenging mimicker of angioedema and urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol. 115. № 2. P. 94–95.
62. Brockow K. Urticaria pigmentosa // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004. № 24. № 2. P. 287–316.

63. Халиулин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов // Лечащий врач. 2012. № 8. С. 83–89.
64. Мухин Н., Моисеев С., Попова Е., Лебедина М. и др. Поздние проявления Лаймской болезни // Врач. 2006. № 5. С. 35–38.
65. Кочергин Н., Никитина Е., Цыкин А. Некоторые особенности дерматозов беременных // Врач. 2010. № 1. С. 51–55
66. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. Побочные аллергические реакции на медикаменты в дерматологии // Иммунопатология, аллергология и инфектология. 2003. № 3. С. 45–57.1
67. Foer D., Buchheit K.M., Gargiulo A.R. et al. Progesteron hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Vol. 4. № 4. P.723–729.
68. Антонова О.В., Трофимов П.Н., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Ретикулярный эритематозный муциноз // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 5. С. 96–99.
69. 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. 2015. Vol. 46. № 2. P. 275–287.
70. Хамаганова И.В. Трудности диагностики различных форм красной волчанки // Клиницист. 2006. № 1. С. 64–68.
71. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012.
72. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases // Textbook of pediatric rheumatology. Ed. by J.T. Cassidy, R.E. Petty. 7th ed. Elsevier Saunders, 2015. P. 609–641.
73. Toplak N., Frenkel J., Ozen S. et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience // Ann. Rheum. Dis. 2012. № 71. № 7. P. 1177–1182.
74. Simon A., Asli B., Braun-Falco M. et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up // Allergy. 2013. Vol. 68. № 5. P. 562–568.
75. De Castro F.R., Masouye I., Winkelmann R.K., Saurat J.H. Urticarial pathology in Schnitzler's (hyper-IgM) syndrome // Dermatology. 1996. Vol. 193. № 2. P. 94–99.
76. Знаменская Л.Ф., Осокина Д.Е., Вавилов А.М. Синдром Свита // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 2. С. 94–96.
77. Butterfield J.H. Flushing and urticarial syndromes presenting as anaphylaxis // Anaphylaxis and hypersensitivity reactions / ed. by M. Castells. Springer, 2010. P. 271–284.

78. Петер Г. Хегер. Детская дерматология. — М.: Издательство Панфилова/ Бинном. Лаборатория знаний, 2013. — 634 с
79. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, Causse X, Guigon A. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr Virus primary infection? *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(11):1661-2.
80. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, Toyran M, Tezer H, Catak AI, Kocabas CN. 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.
81. 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;136:245-251
82. 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;10:362-369.
83. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(Suppl1):6-14.
84. 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; 75:484-487,.
85. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, Jegou MH, d'Acremont G, Pham BN, Chosidow O, Maruani. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Derm Venerol*. 2019;99(2):127.
86. 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. 74.
87. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Archives of dermatological research*. 2012;304(4):257-262.
88. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria Jee Hee Son, Bo Young Chung, Hye One Kim, Chun Wook Park /*Ann Dermatol*. 2018 Apr; 30(2): 164–172. Published online 2018 Feb 21. doi: 10.5021/ad.2018.30.2.164.
89. Sònia Sánchez-Pérez , Oriol Comas-Basté , M Teresa Veciana-Nogués , M Luz Latorre-Moratalla , M Carmen Vidal-Carou / *Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods*



- Justified by Their Histamine Content? /Nutrients 2021 Apr 21;13(5):1395.doi: 10.3390/nu13051395.
90. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. М.: «Фармарус Принт медиа». 2014, 126 с.
  91. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(6):1030-1032.
  92. Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, Maurer M, Bindslev-Jensen C. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatology*. 2012;224(2):101-5. doi: 10.1159/000336572. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22398751.
  93. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;2014(11):CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2. PMID: 25397904; PMCID: PMC6481497.
  94. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct;73(4):710-716.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.048. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26253363.
  95. Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Paediatr Drugs*. 2020 Feb;22(1):21-28. doi: 10.1007/s40272-019-00365-3. PMID: 31858489.
  96. Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Feb;30(1):17-24. doi: 10.1111/pai.12967. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30076637.
  97. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, Matsuzawa T, Ishikawa Y, Funaki Y, Yoshikawa T, Tashiro M, Yanai K, Okamura N. Brain histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Jul 12;7(4):e00499. doi: 10.1002/prp2.499. PMID: 31338198; PMCID: PMC6624455.
  98. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs*. 1994 Oct;48(4):617-37. doi: 10.2165/00003495-199448040-00009. PMID: 7528133.
  99. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management [https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?search=urticaria&topicRef=8108&source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?search=urticaria&topicRef=8108&source=related_link) last updated: May 27, 2021

100. 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.
101. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. 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: 10.2340/00015555-1434. PMID: 23053062.
102. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int*. 2010 Dec;59(4):345-54. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0182. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20864795.
103. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: newer generation H<sub>1</sub>-antihistamines are safer than first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Oct 1; 15:61. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9. PMID: 31582993; PMCID: PMC6771107.
104. Chu DK, Oykhman P, Sussman GL. How to use antihistamines. *CMAJ*. 2021 Apr 6;193(14): E478-E479. doi: 10.1503/cmaj.201959. PMID: 33824145; PMCID: PMC8049646.
105. 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: 676-682.
106. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. Highdose 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; 123:672-679.
107. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1088-1091.
108. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J*

- Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Feb;9(2):956-970.e57. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.055. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32916325.
109. Iriarte Sotés P, Armisen M, Usero-Bárcena T, Rodriguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, Mejjide Calderón A, Veleiro B; Urtigal, the Galician Group of Interest in Urticaria. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Jul 26;31(4):282-291. doi: 10.18176/jiaci.0649. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030434.
  110. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1153-1165. doi: 10.1111/bjd.14768. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27237730.
  111. Sarti L, Barni S, Giovannini M, Liccioli G, Novembre E, Mori F. Efficacy and tolerability of the up dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jan;32(1):153-160. doi: 10.1111/pai.13325. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32745323.
  112. Zhang L, Wu J, Qi Y, et al. Long-term combinations and up dosing of second-generation H<sub>1</sub>-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:10.1016/j.jaip.2019.12.006.
  113. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, Beltran J, Posso M, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, Eiwegger T, Eyerich K, Giménez-Arnau A, Gutermuth J, Guttman-Yassky E, Maurer M, Ogg G, Ong P, O'Mahony L, Schwarze J, Werfel T, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):59-70. doi: 10.1111/all.14547. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32767573.
  114. 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; 137:1742-1750.
  115. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; in press.
  116. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, Abraham I, Lee CSJAMA Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence *Dermatol*. 2019 Jan 1;155(1):29-38.

117. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:567-U195,
118. 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; 128:202-209.
119. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, Sano F, Solé D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019 Nov-Dec;47(6):515-522. doi: 10.1016/j.aller.2019.05.003. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31607407.
120. 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 Sep/Oct;27(5): e455-e467. doi: 10.1097/MJT.0000000000000912. PMID: 32427616.
121. 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; 135:67-75.
122. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924-935.
123. 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; 132:101- 109.
124. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):404-15. doi: 10.1111/bjd.13845. Epub 2015 Jul 22. PMID: 25891046.
125. Summary of Product Characteristics – Xolair (omalizumab). Novartis Europharm Limited. [Date of issue of marketing authorisation 25 Oct 2005]. Accessed on 26 Apr 2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-productinformation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-productinformation_en.pdf).
126. 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: 10.1159/000491530. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30130798.
127. 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 Aug;59(1):38-45. doi: 10.1007/s12016-020-08794-6. PMID: 32418171; PMCID: PMC7351799.
128. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-804.
  129. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150:509-518.
  130. 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):50–4.
  131. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized doubleblind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-372.
  132. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo- controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-709.
  133. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; in press.
  134. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-413.
  135. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):2101-2103.
  136. Rosenblum JD, Nassau S, Fonacier L, Mawhirt SL. Concomitant treatment with omalizumab and cyclosporine for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jul;125(1):111-112.
  137. Mitchell S, Balp MM, Samuel M, McBride D, Maurer M. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol.* 2015 Sep;54(9):1088-104. doi: 10.1111/ijd.12727. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25515967.
  138. Ryan C., Amor K.T., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63 (6): 949–972.
  139. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-297.
  140. 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;20:386-390.

141. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct;79(4):617-633.
142. Barlow RJ, Macdonald DM, Kobza Black A, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 285–288.
143. 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: 353–356.
144. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(6):710-718.
145. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):101-106.
146. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39(7):237-242. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: A pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(5):752-757.
147. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 1977;57(4):369-370.
148. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica*. 1988;177(5):287-291.
149. Vena GA, Maurer M, Cassano N, Zuberbier T. Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;17(4):278-285. doi: 10.1097/ACI.0000000000000372. PMID: 28537934.
150. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988;18(6):1289-1298.
151. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):384-389].
152. Yuan SF, Guan JZ, Hao Y, Chai JY, Gao FL, Shi SQ, Wang JX, He J, Shi JH. Effectiveness and Safety of the Combination of the Traditional Chinese Medicine

- Prescription Jade Screen and Desloratadine in the Treatment of Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:1390301. doi: 10.1155/2017/1390301. Epub 2017 Nov 12. PMID: 29259640; PMCID: PMC5702416.
153. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy Medications During Pregnancy. *Am J Med Sci.* 2016 Sep;352(3):326-31. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.030. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27650241.
  154. 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 Feb;40(2):121-132. doi: 10.1007/s40264-016-0479-9. PMID: 27878468.
  155. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*2008;26:19-23.
  156. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology.* 2008;47 Suppl 3:iii28–31
  157. Golembesky A, Cooney M, Boev R, Schlit AF, Bentz Safety of cetirizine in pregnancy *JWGW Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;38(7):940-945
  158. Schwarz EBMM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:775-788.
  159. 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;135:407-412.
  160. Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e245-e246.
  161. 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.
  162. Namazy J.A., Blais L., Andrews E.B. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Feb;**145**(2):528–536.
  163. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23 (1):149–67.

164. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a metaanalysis. *Transplantation*. 2001;71(8):1051–5.
165. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, Coscia L, Armenti V. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013 May;36(5):279-94. doi: 10.1007/s40264-013-0034-x. PMID: 23516008.
166. Sánchez-Borges, Mario et al. “The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations.” *The World Allergy Organization journal* vol. 14,6 100546. 3 Jun. 2021, doi:10.1016/j.waojou.2021.100546.
167. Hacard F, Martin C, Verdu V, Montagnon A, Augey F, Braire-Bourrel M, Nicolas JF, Berard F, Nosbaum A. Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2018 Dec 1;28(6):823-827. doi: 10.1684/ejd.2018.3442. PMID: 30530411.
168. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, Hatton-Bauer J, Turnbull G. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. *J Cancer Educ*. 2011 Mar;26(1):12-21. doi: 10.1007/s13187-010-0183-x. PMID: 21161465.
169. Rooney MK, Santiago G, Perni S, Horowitz DP, McCall AR, Einstein AJ, Jagsi R, Golden DW. Readability of Patient Education Materials From High-Impact Medical Journals: A 20-Year Analysis. *J Patient Exp*. 2021 Mar 3;8:2374373521998847. doi: 10.1177/2374373521998847. PMID: 34179407; PMCID: PMC8205335.
170. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019 Aug 23;9:42. doi: 10.1186/s13601-019-0278-3. PMID: 31462988; PMCID: PMC6706894.
171. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания.—М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002.— 16 с.
172. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, Castiglioni G, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, Mietta S, Ferrero N, Rolla G Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):407.
173. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007;34(5):294.
174. 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.



175. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy*. 2013;68(2):229.
176. Cortellazzo Wiel L, Conversano E, Giangreco M, Fagotto L, Genovese MRL, Badina L, Longo G, Barbi E, Berti I. Natural history and predictors of recovery in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jan;32(1):201-204. doi: 10.1111/pai.13299. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32460386.
177. Özyılmaz-Bozat G, Şahiner ÜM, Buyuktiryaki B, Uysal-Soyer Ö, Şekerel BE. Children with chronic spontaneous urticaria: Recurrence after remission and its predictors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):796-798.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.010. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31425834.
178. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J 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 Jan;146(1):110-3.
179. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1185-1190.e1
180. Zuberbier T., et.al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol*.1995 Nov;75(6):484-7. Zuberbier T., et.al./The EAACI/GA2LEN/EDF/AAAA/WAO/Guideline for definition, classification, diagnosis and management of Urticaria - The 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69:868-887.
181. [www.ga2len.de](http://www.ga2len.de).
182. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013; DOI: 10.1111/all.12209.
183. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1365-72, 1372.e1-6.
184. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
185. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index.
186. <http://www.bad.org.uk>. Accessed Apr 1992.
187. [https://en.wikipedia.org/wiki/Dermatology\\_Life\\_Quality\\_Index](https://en.wikipedia.org/wiki/Dermatology_Life_Quality_Index).
188. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру  
клинических рекомендаций**

1. Кубанов Алексей Алексеевич – президент Общероссийской общественной организации «РОДВК», и.о. директора ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РАМНПО» Минздрава России, член-корреспондент РАН, г. Москва.
2. Баранов Александр Александрович – советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, почетный президент Союза педиатров России, академик РАН, профессор;
3. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, президент Союза педиатров России, академик РАН, профессор; Новик Геннадий Айзикович – заведующий

- кафедрой педиатрии им. Профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО СпБГПМУ, профессор, доктор медицинских наук;
4. Аравийская Елена Роальдовна – ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова» МЗ РФ, кафедра дерматовенерологии с клиникой, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.
  5. Галлямова Юлия Альбертовна – ГОУ ДПО РМАНПО, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук, доцент, г. Москва.
  6. Соколовский Евгений Владиславович – ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова» МЗ РФ, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.
  7. Базаев Виталий Тадиозович – ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, заведующий кафедрой дерматовенерологии, доктор медицинских наук, доцент, г. Владикавказ.
  8. Астафьева Наталья Григорьевна – заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Саратов.
  9. Борзова Елена Юрьевна – профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный научный сотрудник Отдела клинической генетики НИКИ Педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова МЗ России; аллерголог-иммунолог, доктор медицинских наук, PhD (Великобритания), г. Москва.
  10. Вишнева Елена Александровна – заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, г. Москва.
  11. Калугина Вера Геннадьевна – научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач аллерголог-иммунолог.
  12. Левина Юлия Григорьевна – заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач аллерголог-иммунолог кандидат медицинских наук;
  13. Селимзянова Лилия Робертовна – заведующая отделом стандартизации и основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук;

14. Федорова Ольга Сергеевна – проректор по научной работе и последипломной подготовке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, доктор медицинских наук, доцент.
15. Данилычева Инна Владимировна – ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, руководитель центра Ucare, кандидат медицинских наук, г. Москва.
16. Елисютина Ольга Гурьевна – старший научный сотрудник аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог, доктор медицинских наук, г. Москва.
17. Ильина Наталья Ивановна – вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
18. Мешкова Раиса Яковлевна – заслуженный врач РФ, главный внештатный аллерголог-иммунолог департамента Смоленской области по здравоохранению, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии – Смоленского Государственного Университета, руководитель центра Ucare, доктор медицинских наук, профессор, г. Смоленск.
19. Феденко Елена Сергеевна – заведующий отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор.
20. Фомина Дарья Сергеевна – главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог ДЗМ, руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук, доцент
21. Шульженко Андрей Евгеньевич – профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### 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..

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 составляла не менее 5 лет.

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
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 мета-анализа
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)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

#### **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 один раз в три 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 утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012
- Приказ Минздрава России 203н от 10 мая 2017г «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «аллергология и иммунология»
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»
- <https://grls.rosminzdrav.ru>
- Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
- Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
- Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
- Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
- Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».
- Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы



клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

- Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н
- «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
- Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
- Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>).

### **Приложение А3.2 Основные вопросы при сборе анамнеза при крапивнице**

1. Описание элементов пациентом/представителями пациента. Основная жалоба – зуд или жжение кожи в месте образования волдыря.
2. Наличие и/или отсутствие ангиоотечек и их локализация.
3. Начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы (более или менее 6 недель).
4. «Продолжительность жизни» одного элемента (от нескольких минут до нескольких часов, но не более 24 часов). При острой крапивнице уртикарии исчезают быстрее (в течение нескольких часов).
5. Цикличность появления элементов (время суток, день менструального цикла).
6. Наличие вторичных изменений. Следует уточнить, исчезает элемент бесследно или оставляет пигментацию, сосудистый рисунок, шелушение.
7. Эффективность антигистаминных препаратов системного действия: следует оценить предшествующее лечение
8. Наличие атопических заболеваний, крапивницы или уртикарного дермографизма в личном и семейном анамнезе.
9. Связь обострения с приёмом ацетилсалициловой кислоты** и/или прочих НПВП либо других лекарственных препаратов.
10. Наличие физических стимулов обострения крапивницы (механических, термических; физическая нагрузка).
11. Выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и её компонентов, выезда в регионы с высоким риском заражения инфекционными или

паразитарными заболеваниями, посещение мест общественного питания.
12. Связь обострений с приемом пищи.
13. Увлечения пациента (рисование и т.п.).
14. Результаты ранее проведенного обследования.
15. Продолжительность и периодичность заболевания.
16. Психосоматические и психиатрические расстройства.
17. Наличие стресса, стрессовых факторов.
18. Наличие заболеваний и состояний, ассоциированных с хронической крапивницей <sup>1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вирусные инфекции (например, гепатит А и В);</li> <li>• Паразитарные инвазии;</li> <li>• Грибковые поражения (например, кандидоз);</li> <li>• Хронические воспалительные поражения пищеварительной системы (гастрит, ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, холецистит);</li> <li>• Аутоиммунные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, CAPS, TRAPS синдромы; аутоиммунный тиреоидит);</li> <li>• Паранеоплазия.</li> </ul>

<sup>1</sup> В данном случае крапивница не является непосредственно заболеванием, и ее следует расценивать как симптом основного заболевания

### **Приложение А3.3 Тест с аутологичной сывороткой**

У пациентов с аутореактивной (аутоиммунной) крапивницей (в случаях присутствия анти-FcεRI или анти-IgE аутоантител) тест с аутологичной сывороткой показывает высокую чувствительность и специфичность (65 – 81% и 71 – 78%, соответственно), подтверждая ее аутоиммунный генез. Интерпретация положительного теста с аутологичной сывороткой заключается в фиксировании волдырей, образовавшихся при высвобождении медиаторов тучных клеток и/или при прямом их воздействии на сосуды кожи.

Данная проба проводится врачом-аллергологом-иммунологом, в условиях аллергологического отделения/кабинета в амбулаторно-поликлинических условиях или в стационаре.

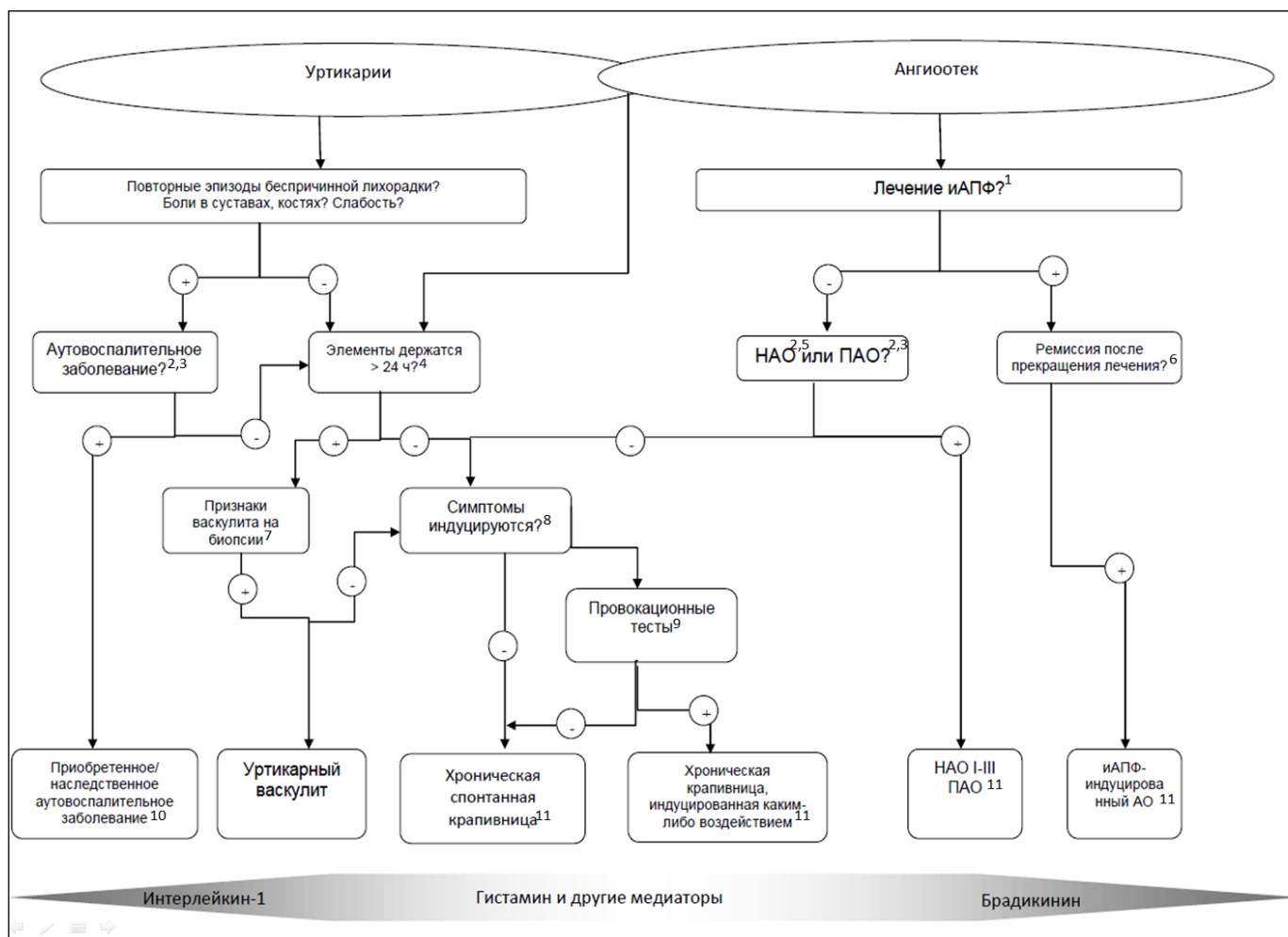
Методика проведения внутрикожной пробы с аутосывороткой следующая. Кровь забирают в стерильных условиях из кубитальной вены в пробирку, оставляют при комнатной температуре на 30 минут, после чего центрифугируют в течение 10 минут при режиме 400 – 500 g. Приготовленная сыворотка сразу используется для постановки пробы. Тест проводится на сгибаемой поверхности предплечья, исключая запястья и места, где в предыдущие 48 ч. Имелись волдыри (участки кожи, рефрактерные к дальнейшей активации тучными клетками). Расстояние между каждой инъекцией – не менее 3 – 5 см. После обработки кожных покровов антисептиком, вводят 50 μl (0,05 мл) неразведенной аутологичной сыворотки внутрикожно и аналогичные объемы стерильного физиологического раствора (отрицательный контроль) и гистамина в концентрации 10 μg/ml (положительный контроль); расстояние между каждой инъекцией – 3-5 см. Оценку результатов проводят через 30 минут. Методика теста, кроме подкожного введения может включать прик-тестирование. Тест считается положительным, если диаметр гиперемизированного волдыря равен или превышает на 1,5 мм отрицательный тест – контроль, при условии, что тест с гистамином положительный.

Регулярность теста, постановка одновременно на двух руках помогают снизить риск ошибки и повышают клиническую ценность данного диагностического инструмента.

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

**Приложение А3.4 Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся наличием волдырей и/или ангиоотек**

[2 адаптировано]



<sup>1</sup> – Наряду с ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II также могут вызывать ангиоотеки, хотя и реже, чем иАПФ

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

<sup>11</sup> – Определить уровень маркеров воспаления (СРБ, СОЭ), нейтрофильные инфильтраты при биопсии кожи, провести поиск мутаций генов на предмет врожденных периодических синдромов, сопровождающихся периодической лихорадкой (CAPS), если имеются веские подозрения

<sup>11</sup> – Следует уточнить, как долго сохраняется отдельный элемент крапивницы

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

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

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

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

<sup>9</sup> – Рассмотреть проведение провокационного тестирования у пациента с предположительной индуцированной крапивницей (табл.3, Приложение А3.4).

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

<sup>11</sup> – Иногда возникновение рецидивирующего ангиоотек не связано ни с тучными клетками, ни с брадикинином, патогенетические механизмы остаются неизвестными, что классифицируется как «идиопатический ангиоотек».

### **Приложение А3.6 Ключевые вопросы для подтверждения/исключения васкулита у пациентов**

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

### **Приложение А3.7 Альтернативные мероприятия и препараты для лечения крапивницы**

#### **Альтернативные мероприятия и препараты для лечения крапивницы\***

Воздействие	Препарат /вмешательство	Показание
Диета	Диета с исключением псевдоаллергенов	Хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница
Иммуносупрессия	#Метотрексат**	Хроническая спонтанная крапивница +/- замедленная крапивница от давления
	#Микофенолата мофетил**	Аутоиммунная хроническая спонтанная крапивница
Блокада лейкотриенвых рецепторов	#Монтелукаст	Хроническая спонтанная крапивница, замедленная крапивница от давления

\*-Данные рекомендации имеют низкий уровень доказательной базы, однако клинический опыт показывает, что они могут быть рассмотрены в ряде ситуаций по индивидуальным показаниям [2].

# - Лекарственный препарат, назначаемый вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с

условием подписанного информированного согласия пациента, достигшего возраста 15 лет и законного представителя (в случае пациента детского возраста)

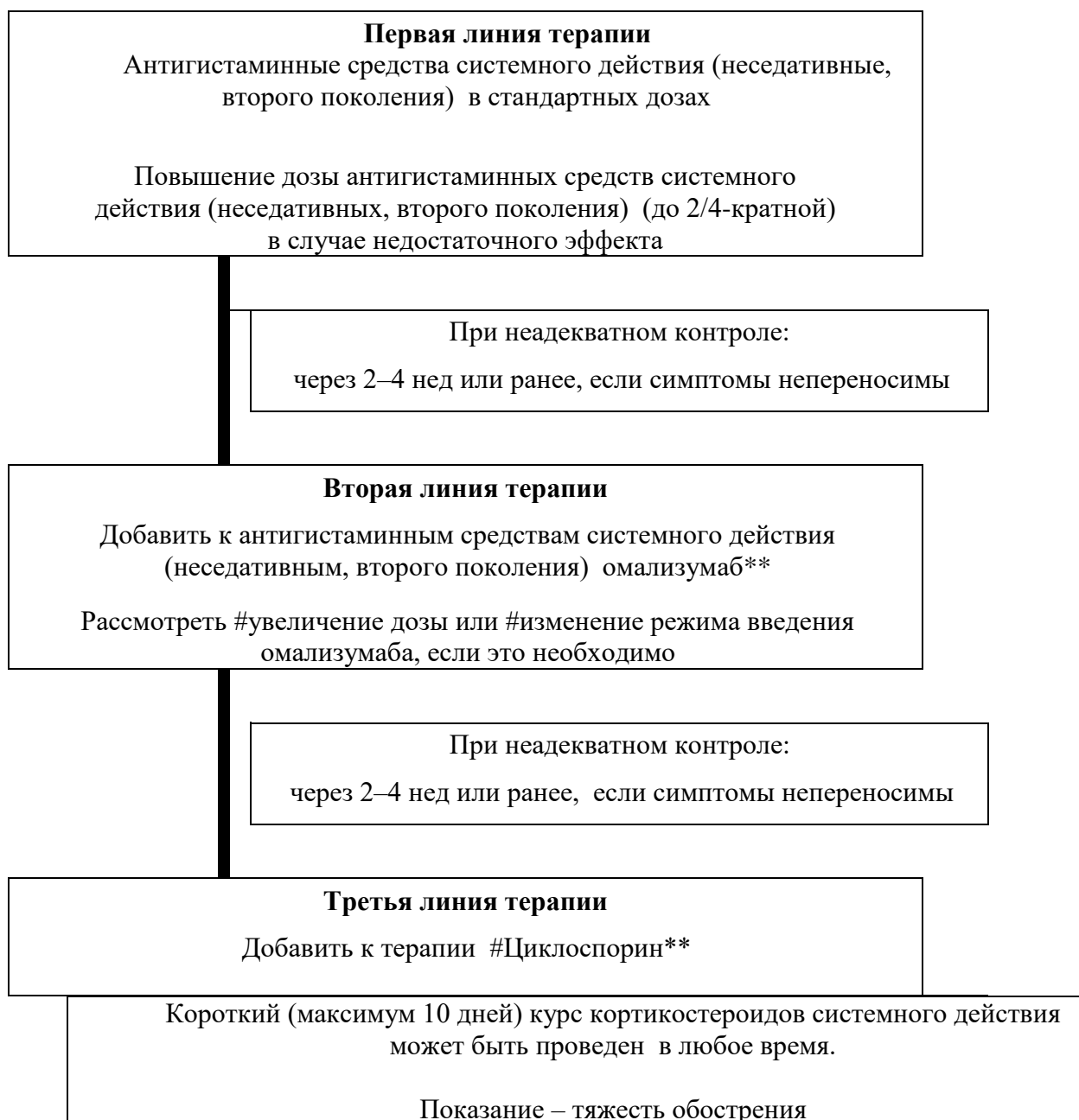
### **Приложение А3.8 Расшифровка примечаний.**

...\*\* – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями, внесенными Распоряжением Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.

#... - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия пациента, достигшего возраста 15 лет и законного представителя (в случае пациента детского возраста)

## Приложение Б. Алгоритм терапии хронической крапивницы

Приложение Б1. Алгоритм терапии пациента с хронической крапивницей  
[адаптировано из [2].





## Приложение В. Информация для пациента

1. С целью предупреждения рецидивов крапивницы пациентам следует избегать воздействия провоцирующих факторов: жара, холод, физические нагрузки, трение кожи.
2. Пациентам с хронической рецидивирующей и физической крапивницей показан бережный уход за кожей с использованием специализированных моющих средств, адаптированных для чувствительной кожи.
3. Пациентам с холинэргической крапивницей следует избегать интенсивной физической нагрузки.
4. Пациентам с замедленной крапивницей от давления следует избегать давления на кожу.
5. При контактной крапивнице следует избегать контакта с провоцирующими факторами.

### ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

1. Базовое питание подбирается индивидуально с учетом переносимости продуктов.
  2. Рекомендуется ведение дневника с обязательной ежедневной регистрацией симптомов крапивницы (индекс зуда, высыпаний, наличие и локализация ангиоотечков).
  3. При пищевой аллергии назначается элиминационная диета с исключением выявленных пищевых аллергенов.
  4. Пищевые аллергены как причина ХСК выявляются редко, чаще у детей. К ним относятся распространенные продукты питания - молоко, орехи, яйца, рыба, арахис, моллюски, пшеница и соя («большая восьмерка») В последние годы к этому списку добавили кунжут, сельдерей, люпин (бобы которого заменяют сою).
  5. При отсутствии пищевой аллергии ограничиваются продукты с особыми свойствами (продукты с высоким содержанием гистамина; продукты, высвобождающие гистамин в организме – либераторы гистамина; некоторые другие). Диеты с ограничением указанных групп пищевых продуктов, которые не являются аллергенами носит название низкогистаминовой диеты или диеты без «псевдоаллергенов»
- 
1. Пищевые продукты с высоким содержанием гистамина –
    - 1.1. Нативные - томаты, шпинат; мясо (говядина, телятина, свинина); свиная печень; курица; рыба свежая и замороженная (тунец, лосось, скумбрия, сайра, щука из макрели); свежие морепродукты;
    - 1.2. консервированные - ветчина свиная, говяжьи сосиски; ферментированные сыры ; ферментированные напитки; квашеная капуста; консервированный тунец; консервированные анчоусы (хамса); консервированная, копченая сельдь и икра;
    - 1.3. паста из соевых бобов, паста из красного перца, майонез, йогурт, сыр, кетчуп, вино и пиво, которые содержат большое количество гистамина.
  2. Пищевые продукты - гистаминолибераторы
    - 2.1. клубника, шоколад, яичный белок; свинина; корица; папайя; бобовые (горох, соя, чечевица, фасоль, арахис) за счет присутствующего лецитина;
    - 2.2. высвобождают гистамин продукты быстрого приготовления;

- 2.3. виноград, бананы, клубника и цитрусовые (лимоны, апельсины, мандарины), ананасы, помидоры, орехи, алкогольные напитки, включая вино, зеленый чай и шоколад.
3. Другие.
  - 3.1. Пищевые добавки (E-100-E-518): азо красители (E102-124) , консерванты бензоаты (E210-219), желирующие агенты, разрыхлители, увлажнители, эмульгаторы, усилители запахов, антиоксиданты, отделяющие субстанции, подсластители, субстанции для выпечки, усилители вкуса,, модифицированные крахмалы, пеногасители, стабилизаторы, вкусовые приправы. Некоторые из них входят в состав жевательной резинки, леденцов и подобных изделий.
  - 3.2. Натуральные салицилаты, тартразин;
  - 3.3. Неидентифицированные ароматические субстанции в томатах, белом вине, травах.

#### **Список предпочтительных продуктов:**

Нежирное говяжье мясо, отварное.; супы крупяные, овощные (вегетарианские, на вторичном говяжьем бульоне); масло оливковое, подсолнечное; картофель отварной; каши (гречневая, геркулесовая, рисовая); натуральные йогурты без добавок, творог, простокваша, ряженка; белые сычужные сыры; огурцы свежие, петрушка, укроп; яблоки печеные; чай, сахар, бескофеиновый кофе; компот из сухофруктов, кроме изюма; цельнозерновой хлеб, хлебцы.

Используются только свежие неконсервированные пищевые продукты или свежемороженные.

## **Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

### **Оценка активности заболевания**

Оценка активности спонтанной крапивницы представляет собой унифицированную балльную систему [1, 1]. UAS 7 (Urticaria Activity Score 7), или Индекс Активности Крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS 7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней (Приложение Г1). Эта оценка удобна для пациента и врача и позволит объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию [1].

Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотекотков.

Важным инструментом для оценки течения заболевания и эффективности лечения является тест контроля крапивницы (Urticaria Control Test). Он может быть использован для оценки контроля болезни за последние 4 недели у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей. Требуется ответить на 4 вопроса, касающиеся контроля симптомов болезни, влияние на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания. Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы - 16 демонстрирует полный контроль болезни. Пороговое значение 12 баллов. UCT  $\leq$  11 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении хронической крапивницы (Приложение Г2) [1, 1] [1].

Для пациентов с ангиоотеками разработан AAS –тест (оценка активности ангиоотекотков) (Приложение Г 3) [1]. Оценка качества жизни пациента с хронической крапивницей оценивается с помощью Опросника по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (dermatological quality life index) (Приложение Г4).

## Приложение Г1. Оценка активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней [5]

**Название на русском языке:** Индекс Активности Крапивницы (UAS 7) за 7 дней

**Оригинальное название:** Urticaria Activity Score 7 (UAS 7)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** [179, 180, 181].

**Тип:** индекс

**Назначение:** ретроспективная оценка активности спонтанной крапивницы крапивницы у пациентов старше 18 лет.

**Содержание (шаблон):**

Дневник пациента с крапивницей

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Пол \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ Дата  
начала заполнения \_\_\_\_\_

Этот календарь поможет Вам оценить течение крапивницы и обнаружить факторы/триггеры, которые вызывают или обостряют симптомы.

Пожалуйста, ежедневно 1 раз в день (за прошедшие 24 часа) отмечайте:

- 1) сколько волдырей появилось (примерно);
- 2) насколько выраженным был зуд кожи;
- 3) симптомы – указать суммарно выраженность проявлений;
- 4) принимали ли Вы препараты по поводу крапивницы (и когда);
- 5) укажите триггеры проявлений



## Ключ (интерпретация):

### Оценка активности крапивницы

Балл	Количество волдырей (степень проявлений)	Кожный зуд (степень проявлений)
0	Отсутствуют / Нет	Отсутствует / Нет
1	Малое/ Легкая (<20 волдырей-)	Слабый / Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Умеренное/ Средняя (20–50 волдырей/-)	Умеренный / Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Большое/ Интенсивная (>50 волдырей-- или большие сливающиеся волдыри/ большая поверхность состоящая из пузырей)	Сильный/ Интенсивная (тяжелый/ выраженный зуд, - значительно влияющий на нарушающий дневную / посвседневную активность и/ или сон)

Значения могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю для зуда и от 0 до 21 в неделю для количества волдырей. Общее значение UAS7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов. Тяжелое течение хронической крапивницы соответствует 28-42 баллам; средней степени тяжести - 16-27 баллам; легкой степени - 7-15 баллам; 0 – отсутствие симптомов.

**Пояснения:** Эта оценка удобна для пациента и врача и позволит объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию.

Эта оценка удобна для пациента и врача и позволит объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию. Не применяется для оценки ангиоотечков, индуцированной крапивницы.

## Приложение Г2. Шкала активности ангиоотечков AAS (angioedema activity score)

**Название на русском языке:** Шкала активности ангиоотечков AAS

**Оригинальное название:** AAS (angioedema activity score)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** авторские права - Moxie GmbH ([www.moxie-gmbh.de](http://www.moxie-gmbh.de)). [182].

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** оценка активности ангиоотечков у взрослых пациентов, ретроспективная (за 4 недели).

Содержание (шаблон):

Шкала AAS состоит из 5 вопросов.

Оценочная система AAS очень проста.

Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS.

Подходящие промежутки времени (первый вопрос) отмечаются цифрой «1», далее оценки соответствуют баллам от 0 до 3.

Таблица Шкала активности ангиоотечков.

ФИО пациентов \_\_\_\_\_

Дата заполнения (дд.мес.год) \_\_\_\_\_

Пожалуйста, отмечайте 1 раз в день в указанных ниже таблицах жалобы за последние 24 часа. Просьба давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
<b>Были ли у Вас отеки за последние 24 ч</b>	Нет							
	Да							
<b>Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 ч у Вас наблюдался хотя бы один отек!</b>								
<b>В течение какого времени присутствовал отек/отеки</b> (пожалуйста, отметьте все подходящие)	0:00–8:00 ч							
	8:00–16:00 ч							
	16:00–24:00 ч							

промежутки времени!)									
<b>Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?</b>	Симптомов нет/не было								
	Легкие								
	Средние								
	Сильные								
<b>Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?</b>	Без ограничений								
	Немного								
	Значительно								
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)								
<b>Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?</b>	Нет								
	Немного								
	Умеренно								
	Сильно								
<b>Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?</b>	Несущественная								
	Слабая								
	Средняя								
	Сильная								

Ключ (интерпретация):

Шкала AAS состоит из 5 вопросов.

Оценочная система AAS очень проста.

Значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть отмечено пациентом. Все поля, отмеченные пациентом, суммируются.

Соответственно минимальное и максимальное значения AAS равны 0 и 15.

Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS.

Пожалуйста, найдите значения для каждого поля в форме ниже.

Эта форма должна использоваться только для подсчета значений AAS медицинским персоналом.



Пациенты не должны ее видеть.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
<b>Были ли у Вас отеки за последние 24 ч</b>	Нет							
	Да							
<b>Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 ч у Вас наблюдался хотя бы один отек!</b>								
<b>В течение какого времени присутствовал отек/отеки</b> (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00–8:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
	8:00–16:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
	16:00–24:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
<b>Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?</b>	Симптомов нет/не было	0	0	0	0	0	0	0
	Легкие	1	1	1	1	1	1	1
	Средние	2	2	2	2	2	2	2
	Сильные	3	3	3	3	3	3	3
<b>Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?</b>	Без ограничений	0	0	0	0	0	0	0
	Немного	1	1	1	1	1	1	1
	Значительно	2	2	2	2	2	2	2
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)	3	3	3	3	3	3	3
<b>Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?</b>	Нет	0	0	0	0	0	0	0
	Немного	1	1	1	1	1	1	1
	Умеренно	2	2	2	2	2	2	2
	Сильно	3	3	3	3	3	3	3
<b>Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного</b>	Несущественная	0	0	0	0	0	0	0
	Слабая	1	1	1	1	1	1	1

<b>отека/отеков?</b>	Средняя	2	2	2	2	2	2	2
	Сильная	3	3	3	3	3	3	3

Пояснения: предназначена для ретроспективной оценки активности ангиоотеков у пациентов старше 18 лет за 4 недели.

Оценка тяжести ангиоотеков за 4 недели (AAS 28). Количество баллов по шкале AAS 28 менее 25 баллов соответствует легкому течению, 25-75 баллов – средней тяжести, более 75 баллов – тяжелому течению.

## **Приложение Г3. Определение контроля над симптомами крапивницы (УСТ – тест)**

**Название на русском языке:** Тест по определению контроля над крапивницей (УСТ – тест)

**Оригинальное название (если есть):** Urticaria Control Test

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** [183].

**Тип:** другое (тест)

**Назначение:** Определение контроля над симптомами спонтанной и индуцированной крапивницы у взрослых пациентов.

### **Содержание (шаблон):**

Исходите из Вашего самочувствия за последние 4 недели

### **Ключ (интерпретация):**

Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы - 16 демонстрирует полный контроль болезни. Пороговое значение 12 баллов. УСТ  $\leq$  11 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении хронической крапивницы.

### **Пояснения:**

Применяется для ретроспективной оценки контроля над симптомами спонтанной и индуцируемой крапивницы.

<b>1. Насколько сильно Вас беспокоили за прошедшие 4 недели проявления крапивницы (зуд, волдыри и/ или отеки)?</b>				
Очень сильно	Сильно	Достаточно	Немного	Не беспокоили
<b>2. Насколько сильно за последние 4 недели крапивница ухудшила качество Вашей жизни?</b>				
Очень сильно	Сильно	Достаточно	Немного	Не пострадало
<b>3. Как часто за последние 4 недели проводимое лечение было недостаточным для контроля над крапивницей?</b>				
Очень часто	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
<b>4. Насколько успешно Вам удавалось в целом контролировать крапивницу за последние 4 недели?</b>				
Не удавалось	Немного	Достаточно	Хорошо	Очень хорошо

**Приложение Г4. Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (dermatological quality life index) с 16 лет и старше**

**Название на русском языке:** Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI

**Оригинальное название (если есть):** dermatological quality life index (DQLI)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** [184, 185, 186, 187, 188]. Авторские права принадлежат Finlay AY и Khan GK. Частичное или полное использование материала допускается только с разрешения автора

**Тип:** другое: опросник

**Назначение:** Оценка качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями

**Содержание (шаблон):**

Номер центра: \_\_\_\_\_

Номер пациента: \_\_\_\_\_

ФИО доктора: \_\_\_\_\_

Дата заполнения (дд.мм.гггг): \_\_\_\_\_

**Визит №**

Цель этого опросника – оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Пожалуйста, отметьте галочкой ☑ Одну ячейку для каждого вопроса.

1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?  
Очень сильно  
Сильно  
Незначительно  
Совсем нет
2. На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?  
Очень сильно  
Сильно  
Незначительно  
Совсем нет
3. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?  
Очень сильно  
Сильно  
Незначительно  
Совсем нет  
Ко мне не относится

4. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор **одежды**, которую Вы надевали?
- Очень сильно
  - Сильно
  - Незначительно
  - Совсем нет
  - Ко мне не относится
5. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу **социальную жизнь** или **досуг**?
- Сильно
  - Незначительно
  - Совсем нет
  - Ко мне не относится
6. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия **спортом**?
- Сильно
  - Незначительно
  - Совсем нет
  - Ко мне не относится
7. На протяжении последней недели полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло Вам **работать** или **учиться**?
- Да
  - Нет
  - Ко мне не относится
8. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим **партнером(-шей)** или Вашими **близкими друзьями** или **родственниками**?
- Очень сильно
  - Сильно
  - Незначительно
  - Совсем нет
  - Ко мне не относится
9. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было **сексуальных проблем**?
- Очень сильно
  - Сильно
  - Незначительно
  - Совсем нет
  - Ко мне не относится
10. На протяжении последней недели насколько сильно **лечение** Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?
- Очень сильно
  - Сильно
  - Незначительно
  - Совсем нет
  - Ко мне не относится

Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на **КАЖДЫЙ** вопрос. Спасибо.

Подпись \_\_\_\_\_

**Ключ (интерпретация) и пояснения**

Оценка влияния на качество жизни в баллах: 3 балла – очень сильно, 2 балла – достаточно сильно, 1- незначительно, 0 баллов – нет влияния на качество жизни. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы – 30. Трактовка ответа на вопрос 7: да-3 балла, нет – 0 баллов.

Общая сумма баллов: 0-1 балла – нет влияния на качество жизни пациента, контроль над болезнью; 2-5 баллов – небольшое влияние; 6-10 баллов – среднее нарушение качества жизни; 11-20 баллов – очень сильное влияние на качество жизни; 21-30 баллов свидетельствует о чрезвычайно сильном влиянии на жизнь пациента.