

УДК 616.514-036.12-092:612.017.1

ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

*ЦАРИК В.В.¹, ДУБОВЕНКО З.А.², ГРИМАЙЛО Б.П.¹,
ПЛАХОТНАЯ Д.В.¹, ГУМЕНЮК Н.О.¹*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, ¹кафедра клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики, ²кафедра внутренних болезней №3

ВСТУПЛЕНИЕ.

Хроническая крапивница – полиэтиологическое заболевание с вовлечением множества патогенетических факторов и иммунных механизмов, которое на сегодняшний день является не до конца изученной патологией.

Несмотря на усовершенствованные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической спонтанной крапивницы (ХСК), существуют случаи резистентных к стандартной линии терапии форм, при которых пациент нуждается в персонализированном подходе к лечению. В данной статье мы представили общие принципы патогенеза, диагностики и лечения ХСК, опираясь на международные европейские рекомендации и клинические рекомендации США, а также представили клинические случаи отдельных форм крапивницы, которые вызвали трудности в лечении у клинических аллергологов.

Как спонтанные так и индуцируемые формы хронической крапивницы являются причиной значительных экономических затрат и оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов.

Международные рекомендации и рекомендации США по диагностике и лечению хронической крапивницы рекомендуют подробный сбор анамнеза заболевания пациента и тщательный физикальный осмотр, проведение всего набора рутинных лабораторных исследований и применение поэтапного подхода к лечению заболевания.

Эти рекомендации имеют различия в некоторых аспектах, таких как последовательность диагностических алгоритмов и лечения пациентов, не отвечающих на стандартные дозы H1-антигистаминных препаратов. В некоторых ситуациях больным с хронической крапивницей, в случае лечения H1-антигистаминными препаратами второго поколения, рекомендуется осуществить переход на антигистаминные препараты первого поколения.

Преимущества и недостатки каждого варианта лечения следует принимать во внимание

при выборе терапии H1-антигистаминными препаратами.

Более широкое распространение и применение международных рекомендации и рекомендаций США, возможно будет способствовать улучшению качества помощи пациентам с хронической крапивницей.

Понимание клинических проявлений, связанных с хронической крапивницей (ХК) и ее подтипов, доступных методов лечения позволит усовершенствовать диагностику и клинические рекомендации. Таким образом, целью данной статьи является освещение ХК, представление фактически обоснованных рекомендаций для постановки точного диагноза и определения тактики ведения пациента.

Определение и патогенез. Хроническую крапивницу можно условно разделить на крапивницу со спонтанным появлением признаков и симптомов и индуцируемую/физическую крапивницу, для которой характерно появление симптомов после воздействия специфических факторов, таких как постоянное давление (замедленная крапивница вследствие давления), высокая или низкая температура (тепловая контактная и холодовая контактная, соответственно) [12,98]. Возможно существование двух или более форм хронической крапивницы у одного и того же пациента [12,98].

Существуют некоторые различия в терминологии между международными рекомендациями и рекомендациями США [12,98]. Международные рекомендации выделяют два подтипа хронической крапивницы: хроническая спонтанная крапивница (ХСК) и индуцируемая крапивница [98]. Клинические рекомендации США выделяют: хроническую крапивницу индуцируемую физическими триггерами (хроническую крапивницу, для которой причина может быть найдена) и хроническую идиопатическую крапивницу (в том числе аутоантитело-ассоциированную крапивницу) [12]. Термины хроническая спонтанная крапивница (ХСК) и идиопатическая крапивница является по существу синонимами в большинстве случаев. Термин хроническая спонтанная

крапивниця в основному використовується в даному огляді, так як багато цитуємих досліджень були проведені за межами США.

Хоча патологія ХК не повністю ясна, вповне ймовірно, що тучні клітки, базофіли, гистамін і інші медіатори грають ключову роль [20,42,46,97]. Вивільнення гистаміну і інших провоспалительних факторів, що викликають дегрануляцію тучних кліток, розглядаються як «окончателний загальний шлях» в обох фізично індукційованих ХК і ХСК, і обґрунтовує використання Н1-антигістамінних препаратів як препаратів першої лінії терапії ХК [20]. Однак, фактори, що призводять до дегрануляції тканинних тучних кліток або базофілів менш ясні і, ймовірно, є різними для фізично індукційованих ХК і аутоімунної ХК. Полагають, що аутоімунний відповідь включає аутореактивні антитіла IgE проти аутоалергенів, або аутореактивних IgG антитіл проти тучних кліток (або базофілів), які мають високе спорідненість з рецепторами Fc RI для IgE [20]. Концепція центральної ролі IgE і Fc RI в активації тучних кліток (або базофілів) і дегрануляції привела до вивчення нових препаратів для лікування, таких як омалізумаб. В клінічних рекомендаціях США вважається, що ХИК має аутоімунну природу у багатьох, але не у всіх пацієнтів, в той час як інші основні причини ХИК, які були запропоновані, включають інфекції, їдотворчу непереносимість і аутоалергію [12, 20]. В міжнародних рекомендаціях також ідентифікують можливі причини, такі як аутоімунні захворювання, реакція гіперчутливості до їди і лікарських засобів, а також інфекції, але не є ключовими в етіології підтипів ХК [98].

Стандартні дози Н1-антигістамінових препаратів другого покоління є загальноприйнятою терапією першої лінії ХК [12,98] на основі продемонстрованої ефективності в подвійних сліпих клінічних дослідженнях [16,47,48,63,74]. Оскільки порівняльних досліджень недостатньо для вибору терапевтичного агента [12,98], і окремі пацієнти можуть реагувати по-різному на лікування [37], вибір повинен ґрунтуватися на огляді лікаря/пацієнта. Для пацієнтів, які не відповідають на стандартні дози [12,98], рекомендується прогресивне збільшення до 4-кратної стандартної дози. Дослідження показали, що збільшення дози антигістамінного препарату може покращити контроль симптомів ХК, але дані по деяким антигістамінним засобам обмежені і суперечать один одному [4,34,43,44,59,68,84,87,100].

Виходячи з досвіду авторів, приблизно 50% всіх пацієнтів з ХСК реагують на антигіста-

мінні препарати в стандартних дозах, а ще 10-25% відповідають на підвищення дози, але при рефрактерних формах ХСК 96% пацієнтів не відповіли на антигістамінні препарати навіть в високим дозам [92]. Тем не менше, важливо підтвердити, що пацієнти дотримувалися призначеної дози і програми лікування і що їх відповідь на терапію був неадекватним [50,55,56]. Як вказано в міжнародних керівництвах США, додаткові варіанти лікування доступні для пацієнтів, які не відповідають на монотерапію (рис.1) [12]. Хоча вони не включені в міжнародні рекомендації, керівництва США рекомендують додавати додатковий Н1-антигістамінний препарат другого покоління і/або антагоніст Н2-гістамінових рецепторів до терапії Н1-антигістамінними (етап 2). На сьогоднішній день недостатньо даних, порівнюють ефективність і безпеку комбінованої терапії з підвищенням дози одного агента [82,86], але, як загальний принцип, ймовірно, буде більш безпечно регулювати дозу одного препарату, а не додавати до лікування антигістамінні препарати інших поколінь [101].

Антигістамінні препарати першого покоління мають схожу ефективність, але більш виражений седативний ефект і інші побічні ефекти порівняно з антигістамінами другого покоління, і тому їх слід використовувати з обережністю [12,16,63,98]. Американські керівництва рекомендують використовувати перше покоління антигістамінних препаратів перед сном, щоб зменшити денні прояви [12]; однак було показано, що вони часто призводять до денної сонливості, седативності, сонливості, втоми і порушенням концентрації уваги і пам'яті, особливо якщо прийняти їх пізно ввечері [22]. Н2-антигістамінні препарати, в частині циметидин, що використовуються в комбінації з Н1-антигістамінами, показали обмежений адитивний ефект і тому більше не рекомендуються міжнародними керівництвами [14,39,62].

Згідно з міжнародними керівництвами і практичними рекомендаціями США пацієнти мають рефрактерний характер ХК, якщо відсутній клінічний відповідь на антигістамінну терапію. Однак вважається, що порогове значення повинно бути в розмірі чотирьохкратно збільшеної стандартної дози антигістамінних, в той час як рекомендації США вважають максимальним порогом комбіновану антигістамінну терапію [12,98]. Точно так же курс лікування пацієнтів, які не реагують на лікування антигістамінними препаратами, відрізняється в міжнародних рекомендаціях і рекомендаціях США [12,98]. Для цих пацієн-

тов имеется ряд вариантов лечения, некоторые из которых имеют данные по крайней мере одного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, которое поддерживает их использование (таблица 2) [12,50,65,66,98].

Пероральные кортикостероиды часто используются у пациентов с ХК, которая недостаточно контролируется антигистаминной терапией, однако контрольное исследование не проводилось [2,12]. Большое ретроспективное исследование показало, что 50% пациентов с антигистамин-резистентной ХК, получавшие один курс преднизона (25 мг / день в течение 3 дней, далее – снижение до 12,5 мг / день в течение 3 дней и 6,25 мг / день в течение 4 дней) имели ремиссию, а еще 9 % ответили после второго курса [3]. Основной проблемой использования кортикостероидов является риск побочных эффектов, поэтому их следует использовать только краткосрочно, для контроля обострений [12,98].

Сообщается, что агенты, модифицирующие лейкотриен (ЛТМА), такие как монтелукаст и зафирлукаст, эффективны для лечения ХК в виде монотерапии или в комбинации с Н1-антигистаминами с наиболее сильной доказательной базой для монтелукаста (10 мг / день), хотя наблюдаемый эффект от лечения небольшой [1,7,26,27,29,69,70,75,85]. Результаты клинических исследований были непоследовательными; некоторые демонстрируют превосходство [7,70,75], а другие – более низкие ответы от ЛТМА по сравнению с антигистаминными [26] или даже отсутствие эффективности по сравнению с плацебо [79].

Агенты с активностью Н1- и / или Н2-антагонистов, такие как гидроксизин, ципрогептадин или доксепин, также являются вариантами для пациентов, которые не отвечают на предшествующую антигистаминную терапию, но они обладают значительными эффектами седации [12,98]. По сравнению с другими антидепрессантами, такими как амитриптилин, нортриптилин и миртазапин, клинические данные наиболее достоверны для доксепина (в дозировках от 10 мг до 25 мг 3 раза в день) [12,13,35,37,67]; однако седация, побочные электрокардиографические эффекты при дозах > 100 мг и многочисленные взаимодействия с лекарственными средствами могут ограничить его использование [10,12,76].

Среди доступных агентов, рекомендованных для пациентов с рефрактерной ХК, является omalizumab (Xolair®, Genentech, Inc, San Francisco, CA), антитело против IgE, имеет самые надежные данные в поддержку его использования [50], и по состоянию на февраль 2016 года является единственным агентом, одобрен-

ным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения взрослых и подростков, которые имеют рефрактерную ХК [30,33]. Омализумаб (вводимый в виде подкожных инъекций каждые 4 недели в дозах 150 мг или 300 мг) имеет благоприятное соотношение риск/польза и хорошо переносится по данным клинических исследований [45,57,81] и редко ассоциируется с анафилаксией [33,81]. Было также показано, что омализумаб является эффективным методом монотерапии или как компонент комбинированной терапии с применением Н1-антигистаминных препаратов плюс Н2-антигистаминных или ЛТМА, или их другой комбинации у пациентов с рефрактерной ХК, резистентной к антигистаминам в 3 фазах 3 исследований [36,45,57,81]. Однако стоимость лечения, потребность в подкожном введении в кабинете врача и риск анафилаксии могут ограничивать его использование [12,50].

В дополнение к омализумабу, как международные рекомендации, так и практические рекомендации США рекомендуют рассмотреть циклоспорин А (CsA) для пациентов с рефрактерной ХК [12,98]. CsA является иммунодепрессантом, который, как было показано, является эффективным методом лечения ХК (в дозах 3-5 мг / кг / день в течение 4 недель) в плацебо-контролируемых исследованиях в качестве монотерапии и в сочетании со вторым поколением Н1-антигистаминных [36,91]. Лечение CsA связано с относительно высокой частотой умеренных побочных эффектов, включая желудочно-кишечные расстройства, парестезии и инфекции [36,91]. Ретроспективное исследование показало, что неблагоприятные эффекты обычно были слабыми и временными у пациентов с ХК с использованием низких доз CsA (<3 мг/кг/день) на срок до 10 лет [49]. Однако долговременная низкая доза CsA-терапии, как известно, связана с нефротоксичностью [40]. Клиницисты должны тщательно рассмотреть вопрос о том, является ли CsA подходящим вариантом лечения учитывая сопутствующие заболевания пациента. Например, пациентам с гипертонией и/или почечной недостаточностью не рекомендуется использование в лечении ХК циклоспорина А. Также важно знать, что существуют клинически важные различия в биодоступности препаратов CsA [12,71,72].

Дополнительные противовоспалительные средства и иммуносупрессанты могут быть рассмотрены у пациентов с рефрактерным течением ХК [12], но имеются ограниченные данные, подтверждающие использование этих агентов [5,11,56]. Противовоспалительные агенты, включая дапсон, сульфасалазин, гидроксихлорохин и колхицин, имеют ограниченные до-

казательства эффективности при ХК [12], но недавнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с ХСК показало, что дапсон 100 мг/день привел к значительному улучшению симптомов [64]. Остается проверить, эффективны ли эти агенты у пациентов с массивно-нейтрофильной крапивницей (neutrophil-rich urticarial). В открытом исследовании сообщалось, что среди пациентов с ХК и нейтрофильным воспалением кожи 8 из 9 пациентов получающих колхицин и 3 из 3 пациентов, получавших дапсон, имели клинический ответ на терапию [12,24]. Другие иммунодепрессанты, которые следует рассматривать, включают такролимус, микофенолат и метотрексат, но клинических данных, подтверждающих их использование, очень мало [12]. Сообщается, что анти-CD20 биологический агент, ритуксимаб, может также быть эффективным [19]. Недавняя публикация, в которой оценивается реакция на лечение ХК в зависимости от ее характеристик, может быть полезна для выбора схем лечения [1]. Дополнительные исследования, особенно рандомизированные контролируемые исследования, необходимы для подтверждения клинического улучшения, наблюдаемого с помощью этих вышеуказанных схем терапии, а также сравнительных исследований эффективности одобренных FDA, что также касается и эффективных методов терапии. Все еще остается неудовлетворенная потребность в новых, более эффективных методах лечения пациентов с рефрактерной ХК и с уточнением морфологических (биопсия кожи) субфенотипов ХК и выбора персонализированной схемы терапии.

ОЦЕНКА УСПЕХА ЛЕЧЕНИЯ

Цель лечения ХК заключается в достижении существенных облегчений симптомов с минимальными побочными эффектами [98]. Важно

оценить активность крапивницы пациента в начале лечения и во время последующих посещений врача, чтобы объективно оценить ответ на лечение. Показатель активности крапивницы (the urticaria activity score) является проверенным инструментом [19,53], который часто используется для измерения и мониторинга активности заболевания в клинических исследованиях крапивницы и клинических руководствах [36,45,54,57,78,81,98]. В международных рекомендациях сумма зарегистрированного пациентами в балах the urticaria activity score в течение 7 дней (UAS7) является рекомендуемым методом оценки эффективности лечения при ХСК (таблица 1) [61,98].

Контрольный тест по лечению крапивницы (the urticaria control test) является альтернативным документом, подтвержденным пациентами, для проверки ретроспективной оценки любого подтипа ХК с использованием 4 вопросов [93]. Визуальные аналоговые шкалы также могут использоваться для оценки тяжести заболевания и ответа на лечение, которые трудно измерить объективно, например, интенсивность зуда [41].

Из-за значительного влияния ХК на QoL (quality of life), оценка QoL является важным аспектом мониторинга активности заболевания. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - это проверенный 10-вопросительный инструмент для сравнения QoL у пациентов с различными кожными заболеваниями, которые положительно и значительно коррелируют с the urticaria activity score [52,61]). Анкета для оценки качества хронической крапивницы (ChronicUrticaria-Q2oL) - это проверенный инструмент QoL и единственный специфический тест QoL, рекомендованный пациентам с ХСК [53,60.90.98]. The urticaria activity score и CU-Q 2oL следует использовать для определения изменения активности ХСК[8].

Таблица 1

Состояния, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике хронической крапивницы (ХК)

Состояние	Дифференцирующие состояния
Общие	
Анафилаксия	Обобщенные волдыри / ангиоэдема и вовлечение нескольких органов, кроме кожи, таких как бронхолегочная система, желудочно-кишечная, нервная или сердечно-сосудистая системы
Аутоиммунная болезнь щитовидной железы	Тироидная орбитопатия, отек области между верхними веками и бровями, а также появление ангиодистрофии верхних век
Буллезный пемфигоид	Зудящие папулы и бляшки, которые развиваются в напряженные субэпидермальные пузыри
Дефицит ингибитора C1	Рецидивирующая ангиоэдема без волдырей
Контактный дерматит	Персистирующая ангиоэдема губ; симптомы, связанные с воздействием раздражителя (например, ядовитый плющ, никель)
Кожная и системная красная волчанка	Биопсия показывает лейкоцитокластический васкулит

<i>Продолжение таблицы 1</i>	
Состояние	Дифференцирующие состояния
Кожный мастоцитоз	Поражения кожи, которые появляются при поглаживании
Аллергии на продукты питания / насекомые	Крапивница развивается после воздействия
Ангиоэдема с ингибиторами АПФ или ДипептидилПептидаза-4 [17]	Ангиоэдема без крапивницы, включая отек гортани с большим отеком губ и отек языка; может присутствовать даже после нескольких месяцев или лет терапии
Солнечная крапивница	Кластеризированные зудящие папулы и бляшки появляются в течение нескольких минут до часа воздействия солнечного света продолжительность около нескольких дней
Уртикарный васкулит	Поражения не бледнеют (например, петехиальный / пурпурный), чаще ассоциируются с симптомами жжения или боли, чем с зудом; проходят с остаточной гиперпигментацией; болью в суставах, усталостью или одышкой возможно диспноэ; продолжительность > 24 часа; диагноз включает биопсию
Менее распространенные состояния	
Аутоиммунные дерматозы, связанные с прогестероном, включая кошачьи дерматозы:	Развивается за 3-10 дней до менструации; могут присутствовать с поражениями, которые выглядят как экзема, эритема мультиформная, буллезная болезнь или фолликулит
Аутовоспалительные синдромы	
Семейный холодовой воспалительный синдром	Эритематозные папулы, бляшки, которые могут длиться > 24 ч, лихорадка, артралгия и конъюнктивит 1-2 часа после воздействия холода отрицательные реакции на холодную пробу
Muckle-Wells синдром	Почечная аномалия, прогрессирующая глухота
NOMID (неонатальное многосистемное воспалительное заболевание)	Признаки костного разрастания, умственной отсталости, папилоэдема
Гипер-IgD-синдром (гипериммуноглобулинемия D синдром с периодической лихорадкой) TRAPS (синдром лихорадки, связанный с рецептором некроза опухолей) PFAPA (периодические лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом;), PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия и синдром акне) FMF (семейная средиземноморская лихорадка)	Рожкоподобные поражения на нижних конечностях; лихорадка, артралгии, серозит без аденопатии; Возникает среди пациентов средиземноморского происхождения; продолжительность около 3 дней
Криоглобулинемия	Пальпируемая пурпура, / петехии на нижних конечностях; отек нижних конечностей
Эпизодическая ангиоэдема с эозинофилией (синдром Глейха)	Эпизодические приступы глубокой ангиодистрофии с увеличением веса
Синдром Шнитцлера	IgM > IgG-гаммапатия
Уртикария, как дерматозы беременности	
Гестационный пемфигоид	Резкое начало зудящей папулезной крапивницы, первоначально на теле, проявляется сливными волдырями

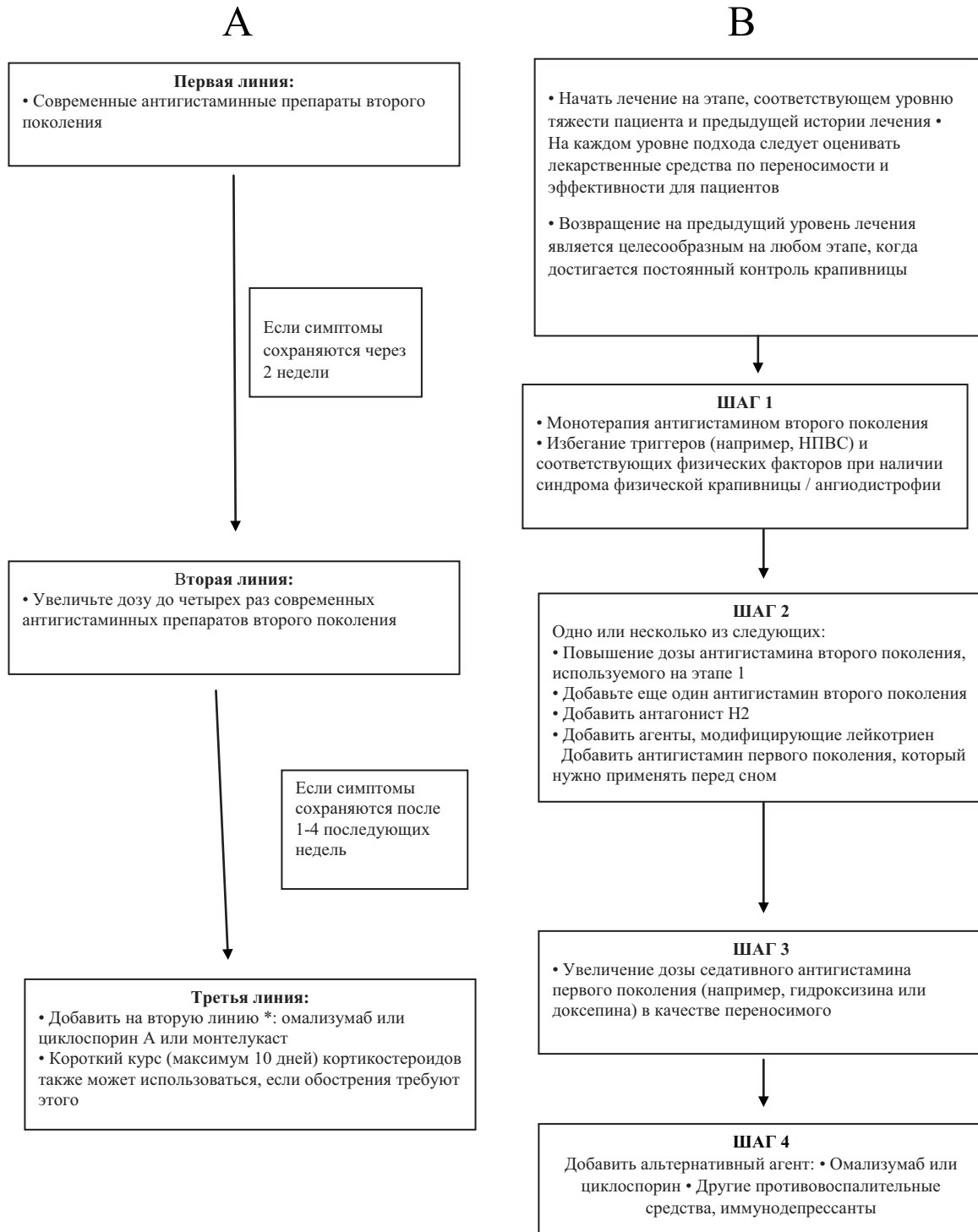


Рис. 1. Алгоритм лечения хронической крапивницы.

А) Европейская академия аллергии и клинической иммунологии / Global аллергии и астмы Европейская сеть / Европейская дерматология Форум / World Allergy организация (EAACI / GA 2 LEN / EDF / WAO) международные принципы

В) Гайдлайн США для диагностики и лечения хронической крапивницы. NSAID: нестероидный противовоспалительный препарат

Таблица 2

Препараты по меньшей мере с одним двойным слепым рандомизированным контролируемым исследованием, поддерживающим их использование у пациентов с рефрактерной хронической крапивницей (ХК), которая является резистентной к высоким дозам или комбинированной терапии антигистаминными препаратами

Альтернативный агент	Типичная доза	Наступление улучшения	По оценкам эффективности	Доказательства	Категории риска назначения беременным	Лабораторный мониторинг	Стоимость	Индукция ремиссии
Противовоспалительные агенты								
Монте-лукаст	10 мг ежедневно	2-4 недели	Низкая	Несколько рандомизированных контролируемых исследований (смешанные результаты) [26,75]	Мин (B)	Нет	\$\$	Неизвестно
Дапсон	100 мг ежедневно с уменьшением дозы в зависимости от переносимости	1-6 недели	Умеренная	1 RCT [64]	Низковольтный умеренный (C)	Исходные данные: Г6ФД, СВС, LFT; Ежемесячно: СВС, LFT × 6 месяцев, то периодически	\$	Возможна
Зафир-лукаст	20 мг два раза ежедневно [65]	Несколько дней до 1 недели [65]	Низкая	2 RCTs (отрицательный результат) [7,79]	Мин (B) [6]	Нет	\$\$[83]	Неизвестно
Иммунодепрессанты								
Циклоспорин А	3-5 мг / кг / день	1-7 дней	Высокая	2 RCTs [39,91]	Умеренно высокий (C)	Каждые 2-4 недели: BUN / Cr, Mg, Цс Периодические: липиды, глюкозу	\$\$\$	Возможна
Иммуномодулирующие агенты								
Омализумаб	150-300 мг каждые 4 недели	1-2 недели	Высокая	5 RCTs [45, 54, 57, 80, 81]	Низкий умеренный (B)	Нет	\$\$\$\$	Неизвестно

АМК: в крови азота мочевины;
 СВС: подсчет полной крови;
 Сг: креатинин;
 Цс: циклоспорин А;
 Г6ФД: глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;
 ФЗТ: тест функции печени;
 Mg: магний;
 RCT: рандомизированное контролируемое исследование

Описание клинических случаев хронической спонтанной крапивницы

Несмотря на трудности диагностики и выявления причины спонтанной хронической крапивницы, которая в 70% случаев остается невыясненной, некоторые пациенты нуждаются в индивидуальном (персонализированном) алгоритме диагностики. В приведенных ниже клинических случаях были диагностированные

аутоімунні захворювання в поєднанні з крапивницею, а також гельмінтози і перехрестні алергічні реакції з їдовими алергенами.

Клінічний випадок 1. Пацієнт 32-х років, звернувся з скаргами на періодичні епізоди уртикарних висипань, вираженого кожного свербіж на протязі останнього року з короткими проміжками ремісії. Прийом антигістамінних препаратів не давав стійкої ремісії. В процесі збору анамнезу було встановлено, що пацієнт вживає в їду морепродукти (креветки, мідії) і морську рибу, однак посилення висипань, орального алергічного синдрому на цьому фоні відмічено не було. Також в анамнезі відзначалися алергічні реакції на укуси комарів і мошок. В загальному аналізі крові відзначалася невисока еозинофілія, загальний імуноглобулін Е становив 540 МЕ/мл. Скринінг тест їдової FX5 і інгаляційної алергії Phadiatop були негативними. В аналізах крові антител до гельмінтів і яєць в калі виявлено не було. Було встановлено діагноз – Хронічна ідіопатична спонтанна крапивниця середньої ступені тяжкості, персистируюче перебіг, рефрактерна до 1 лінії терапії. Враховуючи високий імуноглобулін Е, пацієнту було проведено молекулярну алергодіагностику методом ImmunoCap ISAC, в результаті якої були виявлені специфічні IgE до білків родини тропоміозину (селіщачий черв'як, німецький чорний таракан, креветка і кліщ родинної пилі *D.pteronissinus*). Данна сенсибілізація є менш важливою і провокує перехрестні алергічні реакції з ракоподібними, гельмінтами, тропоміозинним комахом і кліщем родинної пилі. При ендоскопії у пацієнта були виявлені в підслизовій оболонці шлунка анізакиди (паразити родини круглі черви), пацієнт отримав курс протигельмінтних препаратів. Пацієнту були дані рекомендації не вживати їду ракоподібні морепродукти. Після елімінації їдових перехрестних алергенів і протигельмінтної терапії крапивниця перейшла в стадію ремісії. Даний метод діагностики є дорогим, але дуже цінним методом діагностики причини крапивниці у пацієнтів з високим імуноглобуліном Е.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка 52 років, звернулася на консультацію з рецидивами крапивниці на протязі останніх 2-х років. В процесі обстеження – імуноглобулін Е загальний був в межах норми, антител до гельмінтів не було виявлено, СОЕ – 50 мм/год. Згідно алгоритму обстеження пацієнта з хронічною крапивницею, у данної пацієнтки були виявлені антитела ANA (SS-A) і позитивний тест Шірмера при огляді

офтальмолога. Таким чином, пацієнтці було встановлено діагноз – Синдром Шегрена, очна форма, мононеврит трійничного нерва, дебют захворювання. Хронічна рецидивуюча крапивниця внаслідок системного захворювання з'єднувальної тканини. Антигістамінні препарати у пацієнтки не давали позитивного клінічного ефекту, з чим, було призначено короткий курс метилпреднізолону в дозі 16 мг на 10 днів до індукції ремісії з наступним зниженням дози. Ремісія крапивниці в процесі лікування данної пацієнтки була не стійкою, через 3 місяці симптоми ХК з'явилися знову.

ВИВОДИ

Хронічна крапивниця – складне захворювання, яке має суттєву економічну навантаження і впливає на якість життя пацієнтів. Збір анамнезу і фізикальний огляд забезпечують точну діагностику ХК і визначають ступінь лабораторних досліджень, необхідних індивідуально для кожного пацієнта. Багато пацієнтів можуть адекватно реагувати на стандартні дози H1-антигістамінних другого покоління, які повинні бути першою лінією терапії. Для тих, хто не досягає суттєвого клінічного покращення, радять збільшувати дози цих неседативних антигістамінних препаратів мінімум до 4-кратної стандартної дози.

Автори рекомендують використовувати один антигістамінний препарат з однієї групи для збільшення дози, а не удваивати дозу двох різних антигістамінних другого покоління. В час збільшення дози додавання седативного антигістамінного препарату ввечері також може бути ефективним, але комбінація всіх неседативних антигістамінних і седативного антигістамінного не рекомендується всіма спеціалістами і рекомендаціями EAACI / GA2LEN / EDF / WAO. Якщо модуляція дози антигістамінних першого і другого поколінь суттєво не покращує стан пацієнта з ХК і / або якщо є виражені побічні ефекти, то слід розглянути додавання до лікування омалізумаба. Якщо омалізумаб не дає ефекту, він погано переноситься або недоступний в зв'язі з ціною, слід розглянути альтернативні варіанти: циклоспорин А, дапсон, колхіцин, мікофенолят, сульфасалазин, ритуксімаб або антагоністи лейкотрієнів. З усіх цих варіантів клінічна ефективність більш за все доведена для омалізумаба і в меншій ступені для циклоспорину А. При виборі підходящої терапії слід враховувати переваги і недоліки кожного з цих варіантів.

Таким образом, в статье рассмотрены современные подходы в диагностике и лечении хронической крапивницы, а также описаны случаи трудных для диагностики и лечения вариантов ХК. Исходя из вышеуказанного, подход к лечению и диагностике пациентов с особыми подтипами ХК должен быть персонализированным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA.* Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 400–407.
2. *Asero R, Tedeschi A, Cugno M.* Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 481–488.
3. *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.
4. *Asero R.* Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 34–38.
5. *Asero R.* Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporine and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 582–583.
6. *Astra Zeneca.* Accolate Prescribing Information 2013; Available from: <http://www.azpicentral.com/accolate/accolate.pdf>.
7. *Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA.* The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134–140.
8. *Baiardini I, Braidò F, Bindselev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al.* Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011; 66: 840–844.
9. *Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al.* Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621–623.
10. *Baker B, Dorian P, Sandor P, Shapiro C, Schell C, Mitchell J, et al.* Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 15–21.
11. *Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG.* Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 212–214.
12. *Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–1277.
13. *Bigata X, Sais G, Soler F.* Severe chronic urticaria: response to mirtazapine. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 916–917.
14. *Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CT, Hindley F, et al.* Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multicentre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 81–88.
15. *Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM, et al.* Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2. *N Engl J Med* 2016; 374: 656–663.
16. *Breneman DL.* Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075–1079.
17. *Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA.* Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516–523.
18. *Cappuccio A, Limonta T, Parodi A, Cristaudo A, Bugliaro F, Cannavò SP, et al.* Living with chronic spontaneous urticaria in Italy: a narrative medicine project to improve the pathway of patient care. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 81–85.
19. *Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA.* Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1354–1355.
20. *Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M.* The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337–342 e332.
21. *Cheung LY, Lynde CW.* Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): Canadian Dermatologists' Perspective. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 08–312.

22. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459–466.
23. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307–1313.
24. Criado RF, Criado PR, Martins JE, Valente NY, Michalany NS, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 92–96.
25. DeLong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 2008; 144: 35–39.
26. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619–625.
27. Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 876–877.
28. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 36–40.
29. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a singleblind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 484–488.
30. European Medicines Agency. Xolair: European public assessment report – Product Information. Summary of product characteristics 2015 [cited May 18, 2015]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf.
31. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 30.
32. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214–220.
33. Genentech, Inc. Xolair Prescribing Information 2014; Available from: http://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf.
34. 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.
35. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, Spector SL, Katz RM, Rachelefsky GS, et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 867–873.
36. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365–372.
37. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669–675.
38. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 289–295.
39. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 262–266.
40. Isnard Bagnis C, Tezenas du Montcel S, Beaufils H, Jouanneau C, Jaudon MC, Maksud P, et al. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2962–2968.
41. Izumi N, Mizuguchi H, Umehara H, Ogino S, Fukui H. Evaluation of efficacy and sedative profiles of H antihistamines by large-scale surveillance using the visual analogue scale (VAS). *Allergol Int* 2008; 57: 257–263.
42. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1139–1143.
43. Jauregui I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, Davila I, Montoro J, et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1537–1544.

44. *Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M.* Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 803–804.
45. *Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101–109.
46. *Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI.* Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 350–354.
47. *Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G.* Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 662–669.
48. *Kapp A, Pichler WJ.* Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 469–474.
49. *Kessel A, Toubi E.* Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478–1482.
50. *Khan DA.* Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 433–440 e431.
51. *Kibsgaard L, Lefevre AC, Deleuran M, Vestergaard C.* A case series study of eighty-five chronic spontaneous urticaria patients referred to a tertiary care center. *Ann Dermatol* 2014; 26: 73–78.
52. *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; 93: 142–146.
53. *Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS.* Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 20–24.
54. *Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, 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 e205.
55. *Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T.* Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy* 2009; 64: 581–588.
56. *Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T.* Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol* 2009; 160: 633–641.
57. *Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–935.
58. *Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al.* Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330.
59. *Metz M, Scholz E, Ferran M, Izquierdo I, Gimenez-Arnau A, Maurer M.* Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 86–92.
60. *Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, et al.* The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009; 64: 927–936.
61. *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: 777–780.
62. *Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schulz CI.* Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981; 117: 404–407. 53.
63. *Monroe EW.* Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992; 14: 17–21.
64. *Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA.* Double-blind placebo-controlled trial of dapson in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 601–606.
65. *Morgan M, Khan DA.* Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 403–411; quiz 412–404, 468.
66. *Morgan M, Khan DA.* Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, Part 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 517–526; quiz 526–518, 544.

67. *Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki JE.* Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepin. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 483–489.
68. *Nelson HS, Reynolds R, Mason J.* Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 517–522.
69. *Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A.* Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401–1407.
70. *Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A.* Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 2001; 137: 99–100.
71. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Neoral Prescribing Information 2013; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050715s027,050716s028lbl.pdf.
72. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Sandimmune Prescribing Information 2013; Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/sandimmune.pdf>.
73. *O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW.* The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197–201.
74. *Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I.* Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 37–42.
75. *Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R.* Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1607–1614.
76. Pernix Therapeutics, LLC. Silenor Prescribing Information 2010; Available from: <https://www.silenor.com/Content/pdf/prescribing-information.pdf>.
77. *Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A.* The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667–671.
78. *Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M.* Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182–186.
79. *Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yawalkar N.* Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1763–1768.
80. *Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al.* A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567–573 e561.
81. *Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, 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.
82. *Schulz S, Metz M, Siepmann D, Luger TA, Maurer M, Ständer S.* Antipruritische Wirksamkeit einer hoch dosierten Antihistaminikatherapie. *Hautarzt* 2009; 60: 564–568.
83. *Scow DT, Luttermoser GK, Dickerson KS.* Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician* 2007; 75: 65–70.
84. *Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M.* High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672–679.
85. *Spector S, Tan RA.* Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 572–579.
86. *Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al.* Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171: 148–154.
87. *Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, 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.

88. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154: 294–298.
89. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869–873.
90. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jauregui I, Davila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CUQ2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 426–432.
91. 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.
92. Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urtikaria ... und die Therapie versagt! *Hautarzt* 2013; 64: 656–663.
93. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, 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: 1365–1372, 1372 e1361–1366.
94. Weller K, Viehmann K, Brautigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life – in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 43–50.
95. Weller K, Viehmann K, Brautigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Cost-intensive, time-consuming, problematical? How physicians in private practice experience the care of urticaria patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 341–347.
96. Wu CH, Ardern-Jones MR, Eren E, Venter C. An Observational Study of the Diagnosis and Management of Chronic Urticaria in the UK. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167: 1–8.
97. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 694–700.
98. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868–887.
99. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869–873.
100. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of highdose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324–327.
101. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 9–18.

РЕЗЮМЕ

Хронічна спонтанна кропив'янка: сучасний погляд на діагностику та диференційований підхід до лікування (огляд літератури з описанням клінічних випадків)

Царик В.В.¹, Дубовенко З.О.², Гримайло Б.П.¹,
Плахотна Д.В.¹, Гуменюк Н.О.¹

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
¹кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики, ²кафедра внутрішніх хвороб №3

Хронічна кропив'янка - поліетіологічне захворювання з залученням багатьох патогенетичних факторів і імунних механізмів, яке на сьогоднішній день є не до кінця вивченою патологією. Незважаючи на вдосконалені клінічні рекомендації з діагностики та лікування хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК), існують випадки резистентних до стандартної лінії терапії форм, при яких пацієнт потребує персоналізованого підходу до лікування. У даній статті ми представили загальні принципи патогенезу, діагностики та лікування ХСК, спираючись на міжнародні європейські рекомендації та клінічні рекомендації США, а також представили клінічні випадки окремих форм кропив'янки, які викликали труднощі в лікуванні у клінічних алергологів.

Ключові слова: хронічна спонтанна кропив'янка, антигістамінні препарати, омалізумаб

SUMARY

Chronic spontaneous urticaria: a modern view of the diagnosis and a differentiated approach to treatment (a review of the literature with clinical cases)

Tsaryk V.¹, Dubovenko Z.², Grimalo B.¹, Plakhotna D.¹, Gumeniuk N.¹

Bogomolets National Medical University, ¹Department of Clinical Immunology and Allergology with the section of Medical Genetic, ²Department of Internal Medicine №3

Chronic urticaria (CU) is a polyethological disease involving a variety of pathogenetic factors and immune mechanisms, which to date is not fully understood pathology. Despite the improved clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU), there are cases of refractory forms to the standard line of therapy, in which the patient needs a personalized treatment approach. In this article, we presented the general principles of the pathogenesis, diagnosis and treatment of CSU, based on international European recommendations and clinical guidelines of the United States, and also presented clinical cases of certain forms of urticaria that caused difficulties in the treatment.

Key words: chronic spontaneous urticaria, antihistamines, omalizumab

РЕЗЮМЕ

Хроническая спонтанная крапивница: современный взгляд на диагностику и дифференцированный подход к лечению (обзор литературы с описанием клинических случаев)

Царик В.В.¹, Дубовенко З.А.², Гримайло Б.П.¹, Плахотная Д.В.¹, Гуменюк Н.О.¹

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, ¹кафедра клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики, ²кафедра внутренних болезней №3

Хроническая крапивница – полиэтиологическое заболевание с вовлечением множества патогенетических факторов и иммунных механизмов, которое на сегодняшний день является не до конца изученной патологией. Несмотря на усовершенствованные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической спонтанной крапивницы (ХСК), существуют случаи резистентных к стандартной линии терапии форм, при которых пациент нуждается в персонализированном подходе к лечению. В данной статье мы представили общие принципы патогенеза, диагностики и лечения ХСК, опираясь на международные европейские рекомендации и клинические рекомендации США, а также представили клинические случаи отдельных форм крапивницы, которые вызвали трудности в лечении у клинических аллергологов.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, антигистаминные препараты, омализумаб