

ГОСТРА КРОПИВ'ЯНКА — АКТУАЛЬНА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С. В. Зайков^{*1,2,A,B,F}, А. Є. Богомолов^{3,D,E}, Т. В. Кириленко^{3,B,C}, А. П. Гришило^{4,B,C}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

³Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

⁴Приватна клініка «Медіком», Київ, Україна

А — концепція та дизайн дослідження; В — збір даних; С — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті;
F — остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 3. С. 66–76

Cited: Asthma and allergy. 2022; 3, P. 66–76

Резюме. Стаття присвячена актуальній мультидисциплінарній проблемі — етіології, патогенезу, діагностиці та лікуванню гострої кропив'янки (ГКР). Вона відноситься до 20 найпоширеніших хвороб шкіри, і з нею стикаються не тільки алергологи і дерматологи, але й терапевти, педіатри та лікарі інших спеціальностей. В терапевтичній та педіатричній практиці особливий інтерес представляє ГКР, яка асоційована зі значними діагностичними та терапевтичними складнощами. Поширеність ГКР становить від 1 до 5 % у популяції, а серед дитячого населення частота виникнення ГКР досягає 6,7 %. Найбільш поширеними тригерними факторами ГКР є лікарські препарати (38,1 %), інфекційні агенти (35,2 %), стрес (24,7 %) та продукти харчування (17,8 %). В основі патогенезу ГКР лежить дегрануляція і вивільнення медіаторів з опасистих клітин. Їх активацію при ГКР можуть викликати як імунологічні фактори, які опосередковані специфічними рецепторами на мембранах клітин, так і неімунологічні фактори. Діагностичний процес починається зі збору скарг, даних анамнезу та фізикального дослідження. Обсяг лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів з ГКР визначається інтенсивністю клінічних проявів, тривалістю захворювання, відповіддю на терапію, а також наявністю позашкірних симптомів. Рутинних показань до лабораторного обстеження при ГКР немає. При підозрі на алергічний генез ГКР показано проведення специфічної алергодіагностики. Основою лікування пацієнтів з кропив'янкою залишаються антигістамінні препарати II покоління, а в разі їх недостатньої ефективності до режиму лікування додаються омалізумаб та циклоспорин. Короткі курси системних глюкокортикоїдів можуть бути призначені в окремих випадках при тяжкому перебігу захворювання.

Ключові слова: гостра кропив'янка, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

Кропив'янка (КР) — це шкірне захворювання, що часто супроводжується свербінням і проявляється еритематозними (червоними, рожевими), безболісними висипаннями, які зникають протягом 24 годин і залишають після себе чисту шкіру [5]. Вона відноситься до 20 найпоширеніших хвороб шкіри, і з нею стикаються не тільки алергологи і дерматологи, але й терапевти, педіатри та лікарі інших спеціальностей. КР традиційно продовжує розглядатися як гетерогенна група захворювань/порушень/станів, для яких характерна певна шкірна реакція, що проявляється швидкою появою пухирів (уртикарного висипу) і/або ангіоневротичного набряку (АНН) [38, 39]. В терапевтичній та педіатричній практиці особливий інтерес представляє гостра КР (ГКР), яка асоційована зі значними діагностичними та терапевтичними складнощами, хоча слід відзначити, що й хронічна КР (ХКР) також асоціюється з ними. ГКР триває до 6 тижнів, протягом яких пухирі з'являються з різною частотою та інтенсивністю [38]. Приблизно в 40 % випадків КР супроводжується АНН [32].

На думку багатьох авторів [13, 18, 27, 28, 31] КР є однією з найскладніших проблем алергології та медицини взагалі, а також вважається мультидисциплінарною проблемою, що пов'язано із значною поширеністю даної патології, розвитком в будь-якому віці (переважно в працездатному), високою частотою ідіопатичних форм (при ГКР — в 50 %, при ХКР — в 95 % випадків), вираженим зниженням якості життя хворих, частою безуспішністю діагностичних і лікувальних заходів. У середньому тривалість захворювання складає 3-5 років. У 50 % з тих, хто переніс захворювання, може знову виникнути загострення навіть після тривалої ремісії. Жінки хворіють на КР частіше чоловіків, діти — частіше за дорослих.

КР також є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки вона негативно впливає на самопочуття та повсякденне життя пацієнтів, провідною скаргою пацієнтів є свербіж, значно виражений у більшості хворих (82 %), у кожного четвертого хворого внаслідок свербіння порушений сон, симптоми КР вкрай негативно відображаються на психологічному стані хворих, особливо при тривалому перебігу захворювання, пацієнти відчувають постійну внутрішню напругу внаслідок непередбачу-

ваного характеру даної патології та виникнення її загострень [3, 5, 32].

Епідеміологія КР

Поширеність ГКР становить від 1 до 5 % у популяції, а серед дитячого населення частота виникнення ГКР досягає 6,7 % [6, 28]. Майже аналогічні дані щодо поширеності КР в популяції наводять й інші фахівці. Так, за даними авторів робіт [1, 17], поширеність ГКР в популяції складає до 6 %, а ХКР — 1,8 %. Крім того, цікаві дані щодо розповсюдженості саме ГКР наводять інші автори. Згідно їх оцінок, від 10 до 20 % населення світу перенесли хоча б один епізод ГКР протягом життя [27]. ГКР частіше зустрічається у випадках атопії. Одне з досліджень показало, що більш ніж у 50% пацієнтів з атопічним дерматитом, алергічним ринітом або атопічною астмою зустрічається маніфестація ГКР, що дозволяє логічно віднести цю форму КР до сфери діяльності саме алергологів [18, 31, 40].

Класифікація КР

За останніми міжнародними рекомендаціями [39] КР, як вже вказувалося вище, класифікується на основі її тривалості на гостру або хронічну, а також на підставі ролі певних тригерів у її розвитку на індуковану або спонтанну (рис. 1 та 2). ГКР визначається появою пухирів, АНН або їх поєднання протягом 6 тижнів або менше. ХКР характеризується появою аналогічних проявів протягом більше 6 тижнів. ХКР може супроводжуватися щоденними або майже щоденними ознаками та симптомами або періодичним/рецидивуючим перебігом. Спонтанна КР (СКР) обумовлена відомими та частіше невідомими чинниками (тригерами) та може повторюватися після місяців або років повної ремісії. Індукована КР (ІКР) характеризується певними та підтипоспецифічними тригерними факторами виникнення уртикарій та/або АНН. Ці тригери є специфічними, тому кожен підтип ІКР має відповідний чинник (наприклад, холод при холодовій КР), але існують також рідкісні підтипи КР, при яких для розвитку її симптомів необхідна комбінована присутність двох або більше тригерів, наприклад холінергічна КР, яка спричинена холодом. Крім того, деякі пацієнти можуть мати декілька підтипів КР одночасно, що додатково ускладнює її діагностику та лікування.

Етіологія ГКР

Оскільки темою даної публікації є ГКР, то в подальшому матеріалі будуть обговорюватися особливості етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування саме цього типу КР. Так, згідно з даними S. Comert et al. [13], найбільш поширеними тригерами ГКР є лікарські препарати (38,1 %), інфекційні агенти (35,2 %), стрес (24,7 %) та продукти харчування (17,8 %). В іншому дослідженні [20] лікарські засоби також були найчастішою причиною роз-

витку ГКР — у 20,7 % осіб; наступними за частотою були укуси комах (10,2 %) та харчові продукти (7,4 % випадків).

Отрута перетинчастокрилих комах часто буває причиною ГКР [5]. При цьому висипання при укусах/ужаленнях комах в деяких випадках можуть залишатися тривалий час і зникати через 24 години та більше. Симптоми КР можуть бути також частиною системної реакції та отруту перетинчастокрилих комах, а іноді й слугувати передвісником потенційно фатальних анафілактичних реакцій [6].

Застосування певних медикаментозних препаратів може викликати розвиток як ГКР, так і ХКР, з або без АНН. При цьому виділяють 3 можливих патогенетичних варіанти КР: ІgE-опосередкований, пов'язаний непереносимістю нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), кінін-залежний внаслідок прийому інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Для останнього варіанту характерний розвиток АНН, але не КР [4]. З лікарських препаратів найчастіше викликають КР антибактеріальні препарати, НПЗЗ, полівітамінні комплекси, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, радіоконтрастні речовини, інгібітори протонної помпи, статини, фібрінолітики, естрогени, діуретики, блокатори кальцевих каналів, бета-блокатори, пси-

Як класифікувати КР		
В залежності від її тривалості КР рекомендується класифікувати на ГКР (≤ 6 тиж) або на ХКР (> 6 тиж)	↑↑	Сильний консенсус (згода ≥ 90 % учасників) Консенсус експертів
Рекомендується класифікувати КР на СКР (без залучення певного провокувального фактора) або ІКР (із залученням певного специфічного фактора)	↑↑	Сильний консенсус (згода ≥ 90 % учасників) Консенсус експертів

Рис. 1. Сучасна класифікація КР [39].

Підтипи ХКР	
ХСКР	ХІКР
Спонтанне виникнення пухирів і/або АНН протягом > 6 тиж, обумовлене відомими ^a чи невідомими чинниками	Симптоматичний дермографізм ^b Холодова КР ^c КР сповільненого типу від тиску ^d Сонячна КР Теплова КР ^e Вібраційний АНН ^f Холінергічна КР Контактна КР Аквагенна КР
Примітки: Причина ХСКР може бути відомою: автоімунна КР I типу з утворенням автоантитіл ІgE до автоантигенів (ХСКР ^{at1}) або автоімунна ХСКР Іb типу з автоантигенами, як активують мастоцити (ХСКР ^{at1b}), однак часто причини залишаються невідомими. Таблиця заснована на консенсусі експертів. На консенсусній конференції учасниками було досягнуто ≥ 90 % згоди. a — Наприклад, автоімунітет I типу (автоалергія) та автоімунітет Іb типу з наявністю автоантитіл, що активують мастоцити. b — Також має назву "КР фактиція" або "дермографічна КР". c — Також називається "холодна контактна КР". d — Також називається "компресійна КР". e — Також називається "теплова контактна КР". f — Також називається "вібраційна ФР/КР".	

Рис. 2. Сучасна класифікація ХКР [39].

хотропні та протисудомні препарати [4, 9, 33]. При цьому КР може розвиватися як за участю імунологічних, так і неімунологічних механізмів.

Водночас медикаментозна гіперчутливість як ізолювана причина КР не завжди типова. Як правило, для її виникнення необхідна дія лікарського засобу на тлі вірусної інфекції. У зв'язку з цим необхідно звернути увагу на той факт, що ГКР виникає у 0,5-4 % дітей всіх вікових груп, які отримували НПЗЗ (ібупрофен, диклофенак, ацетамінофен тощо). При цьому понад 80% дітей з непереносимістю НПЗЗ можуть перехресно реагувати з іншими препаратами з даної групи [8, 33].

В умовах професійного контакту шкіри з алергенами та/або іншими хімічними речовинами можливий розвиток контактної КР. Уртикарні висипання тоді з'являються в місці контакту шкіри з тригерними факторами (наприклад, з латексом), що полегшує діагностичний процес. Інгаляційні алергени можуть викликати КР внаслідок перехресної реактивності з харчовим алергенами і вживанні причинних харчових продуктів або при прямому контакті з шкірою у дітей з атопічним дерматитом або у осіб з виразною сенсibilізацією до пилоквих алергенів [5, 11].

Однак слід відзначити, що часто відстежити зв'язок розвитку КР з конкретним етіологічним чинником на підставі оцінки історії хвороби та спеціальних опитувальників не вдається. Так, у дослідженні італійських авторів [35] було показано, що у дітей, госпіталізованих з діагнозом «ГКР» у відділення невідкладної допомоги, найчастішими етіологічними факторами були інфекційні захворювання (43,9 %), у 14 % випадків визначено аліментарний фактор, а у 32,4 % випадків ГКР вважалася ідіопатичною. При цьому переважна більшість тих чи інших етіологічних чинників при КР в дітей залежала від їх віку. До 80 % всіх ГКР у дітей першого року життя обумовлені впливом харчових алергенів. В таких ситуаціях найчастішими причинно-значущими алергенами є молоко, риба, морепродукти, бобові, горіхи, яйця, арахіс. В таких випадках реакції перебігають в 55 % спостережень за IgE-залежним механізмом та в 75 % — за неспецифічними механізмами [11, 16].

У частини пацієнтів для розвитку КР необхідна присутність ще й інших тригерних факторів. Так, до виникнення КР та анафілаксії може призводити вживання харчових продуктів (наприклад, пшеничного хліба) в поєднанні з фізичним навантаженням [12]. В таких ситуаціях у пацієнтів спостерігаються атопічні захворювання в анамнезі та виявляється гіперчутливість до відповідних харчових продуктів при проведенні шкірних та лабораторних тестів. Харчові добавки/консерванти, як правило, не є причиною IgE-залежної ХКР, але ГКР може виникнути внаслідок вживання продуктів, багатих на гістамін або інші вазоактивні аміни, а також містять харчові добавки — тартразин, бутилгідроксіанізол/бутилгід-

рокситолуол, бензоат натрію, глутамат натрію [6, 24].

Розвиток КР може бути обумовленим також лише вірусними інфекціями (гепатити В і С, простий герпес I типу, цитомегаловірус (ЦМВ), Коксаки А та В, коронавірусна інфекція COVID-19, викликана SARS-CoV-2) [5, 7], а також гельмінтними інвазіями (*Anisakis simplex*, види *Ascaris spp.*, *Dirofilaria spp.*, *Enterobius spp.*, *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*, *Necator americanus*, *Onchocerca volvulus*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara spp.*, *Trichinella spp.* тощо [23]. Серед бактеріальних агентів, що спричиняють розвиток КР, переважають бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів — у 43,9 % обстежених дітей в одному з досліджень, а також інфікування *Helicobacter pylori* [35]. Епізод ГКР пацієнт може перенести як під час інфекційного захворювання, так і після нього. Однак даних, які однозначно доводять інфекційну етіологію ГКР недостатньо.

Важливою епідеміологічною особливістю ГКР у дітей (на відміну від дорослих) є ступінь її тяжкості залежно від віку дитини та статі. Так, ГКР найбільш поширена у хлопчиків та дітей дошкільного віку [35]. У дітей дошкільного віку частіше трапляються легкі прояви КР як у випадку відомого тригера, так і при невстановленому етіологічному факторі. КР середнього ступеня тяжкості більш характерна при інфекційному тригері захворювання [35]. При розподілі дітей з ГКР на чотири вікові групи було показано, що діти дошкільного віку та підлітки з епізодом ГКР в анамнезі мали тяжчий клінічний перебіг, ніж діти інших вікових груп [19]. Подібні особливості перебігу ГКР у дорослих не описані.

Патогенез ГКР

В основі патогенезу ГКР лежить дегрануляція і вивільнення медіаторів з опасистих клітин. Їх активацію при КР можуть викликати як імунологічні фактори, які опосередковані специфічними рецепторами на мембранах клітин, так і неімунологічні фактори: гормони (естрогени, АКТГ, гастрин) медикаментозні препарати (ацетилсаліцилова кислота, НПЗЗ, кодеїн, поліміксин В), фізичні впливи (високі, низькі температури, тиск та інше), отрути тваринного походження, рентгеноконтрастні речовини та інші прямі гістамінолібератори [4, 39]. Опасисті клітини мають на своїй поверхні високоафінний рецептор імуноглобуліну IgE, який може бути активований шляхом зв'язування з IgE. Вивільнення гістаміну з опасистих клітин під дією низки препаратів (ікатибант, кодеїн, ципрофлоксацин) та пептидів (субстанція Р, VIP, соматостатин, катіонні протеїни) відбувається при активації рецепторів MRGPRX2 [4, 30]. Цей шлях відрізняється від класичної IgE/FcεRI-опосередкованої дегрануляції опасистих клітин. Гістамін (імідазол-2-етиламін), що викликає КР, є основним медіатором опасистих клітин. Крім них, гістамін може синтезуватися й іншими клітинами: лімфоцитами, гістамінергічними нейронами,



Рис. 3. Уртикарний висип при КР.



Рис. 4. АНН на обличчі дитини.

тромбоцитами. При КР гістамін активує H_{1} -рецептори, що призводить до розвитку свербіжжю, вазодилатації, підвищення проникності капілярів, активації чутливих нервових закінчень, виходу плазми за межі судин, що клінічно виражається шкірним свербінням, пухирями, набряком, що й характерно для клініки КР. Поряд із гістаміном, у її патогенезі задіяні й інші медіатори опасистих клітин — серотонін, фактор, що активує тромбоцити, лейкотрієни, простагландини [5].

Діагностика ГКР

Діагноз ГКР є суто клінічним і виставляється на підставі відповідних клінічних проявів. Її клінічна картина визначається розвитком уртикарних елементів. Пухир представляє первинний безпорожнинний елемент, що виникає в результаті обмеженого гострозапального набряку сосочкового шару дерми, присутній на шкірі не більше 24 год. Як вказувалося вище, уртикарні висипання супроводжуються свербіжем, а у частини пацієнтів — розвитком АНН (рис. 3 та 4).

Діагностичний процес починається зі збору скарг та даних анамнезу, при якому потрібно отримати відповіді на низку питань: а) вік пацієнта, особливо дитини; б) поєднання КР з АНН, наявність лише АНН; в) терміни виникнення симптомів КР, наявність її рецидивів, тривалість хвороби; г) зовнішній вигляд та локалізація висипу; д) наявність свербіжжю або інших відчуттів у пацієнтів (болі, печіння, відчуття розпирання); е) наявність супутніх симптомів (болі в кістках/суглобах, лихоманки, болі в животі); є) зв'язок із менструальним циклом; ж) наявність у сім'ї подібних симптомів/станів; з) взаємозв'язок із впливом тригерів та умови, за яких розвиваються

клінічні прояви КР; и) епідеміологічна ситуація у регіоні з вірусних інфекцій; і) наявність алергічних захворювань у пацієнта та членів його родини. При цьому предикторами тяжкого перебігу ГКР є дитячий вік, певні етіологічні фактори, виразність клінічних проявів, супутня лихоманка, АНН, позитивний алергічний анамнез тощо [19]. Також цими дослідниками відзначено, що чим довше зберігалися прояви КР, тим тяжчим був її перебіг.

Часто ГКР асоційована з наявністю шлунково-кишкових симптомів (нудота, блювання, діарея, запор, біль у животі) [29] або лихоманки, що нерідко може викликати необхідність госпіталізації пацієнтів [19].

Аналіз зв'язку експозиції тригера та початку ГКР свідчить про виникнення симптомів, як правило, протягом 2 годин після дії відповідного тригерного фактору. Однак, наприклад, у дітей із харчовою алергією цей час може бути значно скороченим. Так, у 100% пацієнтів з алергією на молоко симптоми КР розвивалися протягом 60 хв після дії причинного алергену, у 79 % пацієнтів з алергією на яйця симптоми розвивалися протягом 90 хв після вживання їх у їжу, а у 95 % дітей з алергією на арахіс/фундук симптоми розвинулися протягом 20 хв після дії тригера [27]. При цьому слід пам'ятати, що за наявності тривалішого безсимптомного періоду значення тригера стає значною мірою ілюзорним.

Ключове запитання, на яке слід обов'язково отримати відповідь при ГКР: чи є вона алергічною? Для цього лікар має з'ясувати: а) Симптоми КР з'являються не пізніше 1 год (зазвичай протягом 20 хв) після вживання певної їжі? б) Чи є зв'язок між симптомами, вживанням харчових продуктів та фізичним навантаженням? в) Чи з'являються симптоми тільки після контакту з латексом?

Чи потрібно проводити рутинні клінічні обстеження при ГКР?		
Не рекомендується проведення будь-яких рутинних клінічних обстежень серед пацієнтів із ГКР	↓↓	Сильний консенсус (згода ≥ 90 % учасників) Консенсус експертів

Рис. 5. Рутинні клінічні обстеження при КР [39].

г) Чи з'являються симптоми тільки після контакту з алергеном, до якого у пацієнта є гіперчутливість (шерсть кішки, лупа собаки, пилок рослин тощо)? д) Чи можуть симптоми бути викликані лікарськими засобами, які приймає пацієнт (аспірин, НПЗЗ, інгібітори АПФ, антибіотики)? е) Чи з'являються симптоми після ужалень/укусів комах? Далі слід отримати ще відповіді на такі запитання: а) наявність АНН; б) наявність свербіжів в місцях елементів висипу; в) тривалість існування елементів висипу (> або < 24-36 год), чи зникає він безслідно або залишає пігментацію, судинний малюнок, лущення); г) чи є фізич-

ні стимули для виникнення уртикарій (тепло, холод, тиск, вібрація)? д) ефективність або неефективність антигістамінних засобів; е) циклічність появи уртикарій (час доби, передменструальний період); є) опис провокуючих факторів (ГРВІ, ліки, стрес, їжа, виїзд в іншу кліматичну зону тощо); ж) сімейний анамнез щодо алергії, кропив'янки або уртикарного дермографізму; з) дія фізичних факторів; и) наявність нещодавно перенесених інфекційних захворювань тощо [3, 4].

Обсяг лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів з ГКР визначається інтенсивністю клінічних проявів, тривалістю захворювання, відповіддю на терапію, а також наявністю позашкірних симптомів. Рутинних показань до лабораторного обстеження при ГКР немає, що підкреслюється думкою експертів [39] (рис. 5-7). Однак у переважній більшості випадків при середньотяжких проявах виконується клінічний аналіз

Тип	Підтип	Рутинні (рекомендовані) обстеження	Розширена діагностична програма ^а (на основі анамнезу) проводиться з метою виявлення основних причин або тригерних факторів і для виявлення можливого диференційного діагнозу за показаннями
СКР	ГСКР	Не проводиться	Не проводиться ^б
	ХСКР	Розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули (ЗАК + ф.) Швидкість осідання еритроцитів і/або рівень С-реактивного білка (СРБ) сироватки крові. Рівень IgG-антитіл до тирепероксидази (анти-ТПО) і загального IgE ^е	Уникнення підозрюваних провокувальних факторів (напр. медикаментів). Діагностичні обстеження (у довільному порядку): (I) виключення інфекційних захворювань (напр. <i>Helicobacter pylori</i>); (II) виявлення функціональних автоантитіл (напр. тест активації базофілів); (III) виключення захворювання щитоподібної залози (оцінка рівня гормонів щитоподібної залози і наявності автоантитіл); (IV) дослідження для виключення алергії (шкірні проби і/або тест на уникнення потенційних алергенів, напр. елімінаційна дієта); (V) виявлення супутньої ХІКР [45]; (VI) виключення тяжких системних захворювань (напр. дослідження рівня триптази); (VII) та ін. (напр. біопсія ураженої шкіри).

Рис. 6. Рекомендовані діагностичні обстеження при СКР [21, 39].

Тип	Підтип	Рутинні (рекомендовані) обстеження	Розширена діагностична програма ^а (на основі анамнезу) проводиться з метою виявлення основних причин або тригерних факторів і для виявлення можливого диференційного діагнозу за показаннями
ІКР	Холодова КР	Холодова проба і тест порогових рівнів ^{с,д}	ЗАК, ШОЕ, СРБ, кріопротейни з метою виключення інших захворювань, особливо інфекційних
	КР сповільненого типу від тиску	Проба із застосуванням тиску і тест порогових рівнів ^{с,д}	Не проводиться
	Теплова КР	Теплова проба і тест порогових рівнів ^{с,д}	Не проводиться
	Сонячна КР	Тест з УФ і видимим світлом різної довжини хвиль і тест порогових рівнів ^с	Виключити інші фотодерматози
	Симптоматичний дермографізм	Виявити дермографізм за допомогою механічного впливу (напр. нанесення штрихів шпательом і тест порогових рівнів ^{с,д})	ЗАК +ф., ШОЕ або СРБ
	Вібраційний АНН	Провокаційна проба із застосуванням вібрації (напр. за допомогою лабораторного обладнання – вортекс-міксер) ^д	Не проводиться
		Провокаційна проба і тест порогових рівнів ^с	Не проводиться
	Холінергічна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів ^с	Не проводиться
Контактна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів ^с	Не проводиться	

Примітки: а — залежно від підозрюваної причини; б — якщо стан не підтверджується анамнезом захворювання, наприклад, алергією; с — всі проби здійснюються із застосуванням різних рівнів потенційного тригера для визначення порогів; д — детальніше про провокаційні і порогові тести наведено у роботі [21]; е — стосується пацієнтів, які перебувають у спеціалізованому лікувальному закладі.

Рис. 7. Рекомендовані діагностичні обстеження при ІКР [22, 39].

крові та клінічний аналіз сечі. Інші дослідження проводяться за показаннями (наприклад, за наявності абдомінального болю — УЗД черевної порожнини, біохімічний аналіз крові). За наявності у дитини раннього віку ГКР та навіть мінімальної підозри на ІgE-опосередковану харчову алергію, гіперчутливість до лікарських засобів, особливо до пеніциліну та НПЗЗ, алергії до отрути комах необхідно проведення специфічного алергологічного обстеження. У таких випадках шкірні, провокаційні, лабораторні тести на алергію, а також навчання пацієнтів можуть бути корисними, щоб дозволити їм уникнути повторного впливу відповідних причинних факторів.

В цілому ж основний діагностичний пошук при КР, особливо при її хронічному перебігу, має бути спрямований на виконання трьох завдань: 1) виключення нозологій з подібними симптомами (диференційна діагностика); 2) ідентифікація можливих тригерних чинників (не обов'язково алергенної природи); 3) оцінка симптомів, ступеня тяжкості, якості життя та контролю за симптомами захворювання [32].

Диференційний діагноз при КР часто є досить складним завданням. На першому етапі слід розмежувати наявність у пацієнта гострої та хронічної її форми. З цієї метою, на думку авторів роботи [27, 32] можна використати критерії, які наведені в таблиці. При подальшому проведенні диференційної діагностики необхідно відзначити, що уртикарні/уртикарноподібні висипання можуть бути симптомом ряду станів: анафілаксії, спадкового ангіонабряку, ревматоїдних захворювань, багатоформної еритеми, уртикарного васкуліту, аутозапальних синдромів тощо. Слід підкреслити, що дані захворювання до КР не відносяться.

Таблиця. Діагностичні критерії ГКР та ХКР

Критерії	Гостра КР	Хронічна КР
Уртикарний висип	Є	Є
Зв'язок з АНН	Є	Є
Уражає до 20 % населення	Так	Ні
Триває < 6 тижнів	Так	Понад 6 тижнів
Етіологія часто визначається	Так	Ні
Частіше є результатом ІgE-реакції	Так	Ні
Розглядається як захворювання	Ні	Так
Потенційно може призвести до анафілаксії	Так	Ні
Може бути зв'язана з аутоантитілами	Ні	Так

Існує ряд особливостей шкірних висипів, наявність яких свідчить про сумнівність діагнозу КР. До них відносяться: відсутність свербежу шкіри, збереження елементів > 24-36 год, наявність вторинних елементів (гіпо-/гіперпігментації, рубців та ін.) після зникнення уртикарного висипу, наявність інших первинних шкірних елементів (папули, везикули, пурпура та ін.). При диференційному діагнозі слід приділяти увагу дітям з наявністю пов'язаних у часі уртикарних/уртикарноподібних елементів та рецидивуючих підйомів температури тіла, а також

симптомів ураження інших органів та систем [6].

У клінічній практиці на особливу увагу заслуговує диференційний діагноз КР з анафілаксією, оскільки КР як симптом є частим клінічним проявом анафілаксії. Безперечно, наявність симптомів з боку інших систем свідчить на користь такого діагнозу. При цьому як у випадку анафілаксії, так і ГКР швидкість наростання симптомів може визначатися хвилинами. Більше того, уртикарії/ангіонабряк можуть бути ранніми симптомами анафілаксії, що також необхідно враховувати у процесі ведення пацієнтів, оскільки диференційний діагноз у цій ситуації визначає подальшу лікувальну тактику [25].

Певні проблеми у диференційному діагнозі ГКР у дітей пов'язані з реакціями, подібними до сироваткової хвороби — РПСХ (serum sickness — like reactions) [6]. На відміну від ГКР РПСХ можуть виникати під час першого курсу лікування препаратом-тригером і зазвичай розвиваються протягом 1-3 тижнів після початку прийому препарату. Типові симптоми РПСХ включають субфебрильну лихоманку, артралгії і КР, іноді морбіліформний, скарлатиноподібний або поліморфний висип, який часто не супроводжується свербінням або останній виразний мінімально і зазвичай проходить самостійно. Також може спостерігатися лімфаденопатія та еозинофілія крові. При РПСХ, на відміну від сироваткової хвороби, характерні лабораторні зміни (підвищення циркулюючих імунних комплексів, гіпокомplementемія або альбумінурія), тоді як васкуліт або ураження нирок зустрічаються рідко [34]. Цей факт, ймовірно, свідчить про те, що, незважаючи на певну схожість клінічних симптомів сироваткової хвороби та РПСХ, патогенез гіперчутливості при цих захворюваннях різний. Розвиток РПСХ переважно характерний для дітей раннього та дошкільного віку. Їх ризик вищий при лікуванні цефаклором. Але при цьому РПСХ описані після використання також вакцин, біологічних препаратів (ефалізумаб, омалізумаб, ритуксімаб, інфліксимаб), інших антибіотиків (ампіцилін, цефуроксим, цефазолін, меропенем, міноциклін, ципрофлоксацин, рифампіцин), антимікотиків і гризеофульвін тощо). За наявності у пацієнта ангіонабряків необхідно уточнити, чи збігається їх поява із загостренням КР. Ізольовані набряки характерні для спадкового АНН — потенційно життєзагрозливого, генетично детермінованого захворювання, обумовленого кількісним дефіцитом або зниженням функції інгібітору С1-естерази. Набряки при цьому захворюванні бліді, дуже щільні, з відчуттям напруги, розпирання тканин, не супроводжуються свербежем, не купуються прийомом глюкокортикостероїдів (ГКС) та антигістамінних препаратів (АГП), присутні більше 36-48 год, можуть проявлятися ізольованими інтенсивними абдомінальними болями [26].

Серед захворювань, які можуть супроводжуватися уртикарноподібними елементами, необхідно відзначити кріопірин-асоційовані періодичні синдроми, які відно-

сяться виключно до рідкісних генетично детермінованих аутозапальних захворювань. Однак для цієї групи нозологічних форм характерні симптоми, пов'язані з системним запаленням: підвищені рівні маркерів запалення (С-реактивний протеїн, ШОЕ, лейкоцитоз тощо), лихоманка, як правило, періодична, ураження суглобів різного ступеня тяжкості, очей тощо. Крім того, шкірні прояви не відповідають на терапію антагоністами H1-рецепторів.

В ряді випадків лікарю доводиться виключати у пацієнтів захворювання і синдроми, що клінічно схожі на КР, оскільки вони можуть проявлятися виникненням пухирів і/або АНН, але за останніми рекомендаціями [39] до КР вже не відносяться: 1) макулопапульозний шкірний мастоцитоз (пігментна КР) і млявий (індолентний) системний мастоцитоз з ураженням шкіри; 2) синдром активації мастоцитів (MCAS); 3) уртикарний васкуліт; 4) брадикінін-опосередкований АНН (наприклад, спадковий АНН); 5) анафілаксія, індукована фізичним навантаженням; 6) кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS; уртикарні висипання, рецидивна лихоманка, артралгія або артрит, запалення очей, втома і головні болі), такі як сімейний холодний аутозапальний синдром (FCAS), синдром Макла-Велса (КР, глухота, амілоїдоз), мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID); 7) синдром Шнітцлера (рецидивний уртикарний висип і моноклональна гаммапатія, рецидивна лихоманка, кістковий і м'язовий біль, артралгії або артрити і лімфаденопатія); 8) синдром Глейха (епізодичний АНН з еозинофілією); 9) синдром Уельса (гранулематозний дерматит з еозинофілією/еозинофільним целюлітом); 10) бульозний пемфігоїд (пребульозна стадія); 11) хвороба Стілла у дорослих.

Оцінка активності КР

Серед пацієнтів з КР (особливо з СКР), у яких спостерігають уртикарний висип, активність захворювання у клінічній практиці і в рамках клінічних досліджень слід оцінювати за допомогою UAS7, що являє собою уніфіковану просту систему оцінки, яка ґрунтується на оцінці вираженості основних ознак і симптомів КР (пухирі та свербіж), задокументованих пацієнтом. У осіб із симптомами АНН з/без уртикарних висипань використовують систему оцінки AAS. Серед хворих, у яких спостерігають і АНН, і пухирі, слід використовувати обидві шкали (UAS7 і AAS) [39] (рис. 8 та 9).

Лікування

Лікування ГКР слід починати з усунення значущого тригера. З цією метою проводять відповідні заходи (відміна медикаментозного препарату, призначення елімінаційної дієти, терапія інфекційних та запальних процесів). Препаратами першої лінії для лікування як ГКР, так і ХКР є H1-АГП. Традиційно виділяють два покоління

АГП. Препарати I покоління, крім взаємодії з H1-рецепторами, мають тропність і до інших рецепторів: мускаринових, серотонінових, α -адренергічних — саме в цьому полягає причина розвитку різноманітних побічних ефектів при їх прийомі (седативний, порушення координації, запаморочення, почуття млявості, зниження уваги, тахікардія, сухість у роті, підвищений апетит та ін.) [2, 36]. У зв'язку з цим при лікуванні ГКР в якості препаратів першої лінії рекомендується використовувати H1-АГП II покоління [14, 39]. До АГП II покоління з доведеною ефективністю і безпекою належать: цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, біластин і рупатадин. Однак при швидкому розвитку клінічних маніфестацій, наявності у пацієнта генералізованих уртикарних висипів, ангіонабряків, симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, для усунення гострих проявів алергічної реакції можуть використовуватися АГП I покоління, що мають парентеральні форми.

Пацієнти, які належним чином не реагують на лікування АГП, можуть відповідати на короткострокову терапію системними ГКС, хоча ефективність цього методу лікування ще має бути перевірена у контрольованих клінічних випробуваннях [15, 38], оскільки існуючих досліджень на цю тему вкрай мало, а висновки авторів мають суперечливий характер [10]. Проте використання парентеральних ГКС при ГКР у дітей у низці ситуацій цілком виправдане. Так, Т. Н. Liu та ін. оцінили зв'язок способу введення АГП та ГКС із тривалістю ГКР. Лікування внутрішньовенними формами АГП або ГКС було пов'язане з більш короткою тривалістю КР, ніж лікування пероральними АГП. Більше того, комбіноване лікування пероральними та внутрішньовенними формами АГП або ГКС було пов'язане з найбільш короткою тривалістю епізоду ГКР у дітей [19]. Тому вказані автори рекомендують госпіталізувати дітей з ГКР середнього та тяжкого ступеня та проводити короткострокову інтенсивну терапію. Безумовно, у зв'язку з клініко-патогенетичною неоднорідністю ГКР результати цього та інших досліджень дуже складно перенести на конкретну клініч-

Оцінка	Ступінь вираженості пухирів	Ступінь вираженості свербіжу
0	Немає	Немає
1	Незначно виражені (< 24 пухирів/24 год)	Незначно виражений (є, однак не турбує і не викликає неприємних відчуттів)
2	Помірно виражені (20–50 пухирів/24 год)	Помірно виражений (турбує, однак не впливає на повсякденну активність і сон)
3	Сильно виражені (>50 пухирів/24 год, чи великі ділянки пухирів, що зливаються)	Сильно виражений (сильний свербіж, який достатньо турбує і порушує повсякденну активність і сон)

Рис. 8. Контроль над симптомами: шкала активності КР (UAS) [39].

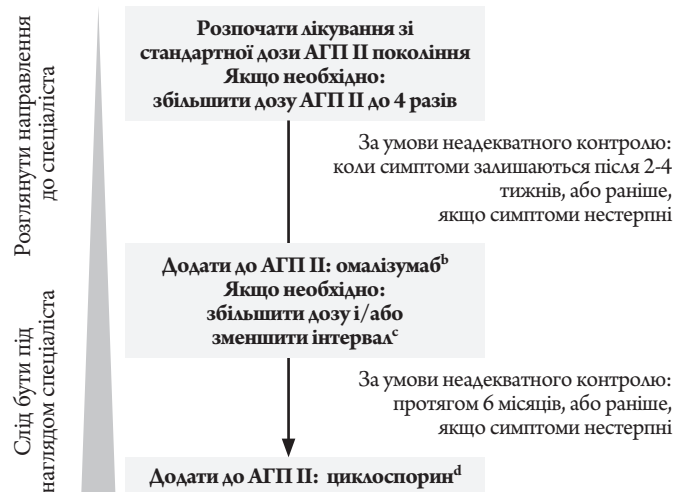
Оцінка	Питання	Варіанти відповіді
0–3	Чи був у вас епізод набряку за останні 24 год	Ні/Так
0–3	У який час був наявний епізод набряку? (Будь-ласка відзначте усі відповідні проміжки часу)	0:00–8:00, 8:00–16:00; 16:00–24:00
0–3	Наскільки вираженим є дискомфорт, викликаний набряком/набряками (напр. біль, печіння, свербіж)?	Дискомфорт немає/не було, легкий дискомфорт, помірний дискомфорт, сильний дискомфорт,
0–3	Наскільки набряк (набряки) обмежує чи обмежував вашу повсякденну діяльність?	Немає обмеження, незначне обмеження, значне обмеження, неможливо займатися повсякденною діяльністю
0–3	Чи вважаєте ви, що даний епізод(и) набряку негативно вплинув(ли) на вашу зовнішність?	Ні, незначно, помірно, сильно
0–3	Як би ви оцінили тяжкість даного епізоду(ів) набряку загалом?	Несуттєвий, легкий, помірний, сильний

Рис. 9. Контроль над симптомами: шкала активності АНН (AAS) [39].

ну ситуацію. При цьому призначення топічних ГКС, монтелукасту і всієї групи антагоністів лейкотрієнових рецепторів, тривале використання системних ГКС, H2-АГП, комбінація двох АГП та збільшення їх дози більше 4-кратного рівня при КР не показано.

Оновлення та перегляд загальних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з КР наведені на рис. 10 [39]. Отже, основою лікування пацієнтів з КР залишаються АГП II покоління, а в разі їх недостатньої ефективності до режиму лікування додається омалізумаб та циклоспорин. Короткі курси системних можуть бути призначені в окремих випадках при тяжкому перебігу КР.

Прогноз при ГКР, як правило, сприятливий, оскільки здебільшого вона залишається єдиним епізодом у житті пацієнта. У хронічну форму захворювання переходить у 5 % пацієнтів, а за іншими оцінками, у 9,5 % дітей зберігалися прояви КР протягом 6 місяців [35].



- a — терапія 2-ї та 3-ї лінії, що застосовується тільки до пацієнтів із ХКР
 b — 300 мг кожні 4 тижні
 c — до 600 мг кожні 2 тижні
 d — до 5 мг на кг маси тіла

Було вирішено, що омалізумаб слід застосовувати раніше, ніж циклоспорин, оскільки останній не призначений для лікування КР і має нижчий профіль безпеки. **На додаток:** короткі курси системних КС можуть бути призначені у разі тяжкого загострення.

Рис. 10. Оновлені рекомендації щодо лікування пацієнтів з КР [39].

Таким чином, ГКР — захворювання, верифікація якого визначається насамперед клінічним досвідом фахівця. Найбільшу складність викликає виявлення етіологічних факторів, що індукують розвиток КР. Ефективність ведення пацієнтів з різними її формами визначається точністю постановки діагнозу, що базується на ретельному зборі анамнезу, фізикальному, специфічному алергологічному та лабораторному обстеженні, а також проведенні адекватної медикаментозної терапії. КР має самі різноманітні форми і варіанти клінічного перебігу, часто є симптомом самих різноманітних захворювань, що потребує від практикуючих лікарів вибору правильних підходів до її діагностики, лікування, профілактики рецидивів і досягнення контролю над її перебігом у випадках хронізації патологічного процесу в шкірі.

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА — АКТУАЛЬНА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНА ПРОБЛЕМА: ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ

С. В. Зайков^{1,2}, А. Е. Богомолов³, Т. В. Кириленко³, А. П. Гришило⁴

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Київ, Україна

³Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова, Вінниця, Україна

⁴Частная клиника «Медиком», Київ, Україна

Резюме. Стаття посвячена актуальній мультидисциплінарній проблемі — етіології, патогенезу, діагностиці та ліченню острої крапивниці (ОКР). Она относится к 20 наиболее распространенным заболеваниям кожи, и с ней сталкиваются не только аллергологи и дерматологи, но и терапевты, педиатры и врачи других специальностей. В терапевтической и педиатрической практике особый интерес представляет ОКР, которая ассоциирована со значительными диагностическими и терапевтическими сложностями. Распространенность ОКР составляет от 1 до 5 % в популяции, а среди детского населения частота возникновения ОКР достигает 6,7 %. Наиболее распространенными триггерными факторами ОКР являются лекарственные препараты (38,1 %), инфекционные агенты (35,2 %), стресс (24,7 %) и

продукты питания (17,8 %). В основе патогенеза ОКР лежит дегрануляция и высвобождение медиаторов из тучных клеток. Их активацию при ОКР могут вызывать как иммунологические факторы, опосредованные специфическими рецепторами на мембранах клеток, так и неиммунологические факторы. Диагностический процесс начинается со сбора жалоб, данных анамнеза и физического исследования. Объем лабораторного и инструментального обследования пациентов с ОКР определяется интенсивностью клинических проявлений, продолжительностью заболевания, ответом на терапию, а также внешними симптомами. Рутинных показаний к лабораторному обследованию при ОКР нет. При подозрении на аллергический генез ОКР показано проведение специфической алергодиагностики. Основой лечения пациентов с крапивницей остаются антигистаминные препараты II поколения, а в случае их недостаточной эффективности в режим лечения добавляются омализумаб и циклоспорин. Краткие курсы системных кортикостероидов могут быть назначены в редких случаях при тяжелом течении заболевания.

Ключевые слова: острая крапивница, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

ACUTE URTICARIA AS A CURRENT MULTIDISCIPLINARY PROBLEM: A LITERATURE REVIEW

S. V. Zaikov^{1,2}, A. Ye. Bogomolov³, T. V. Kyrylenko³, A. P. Gryshylo⁴

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³National Pirogov memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine

⁴Private clinic «Medicom», Kyiv, Ukraine

Abstract. The article is devoted to an actual multidisciplinary problem — etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of acute urticaria (AU). It belongs to the 20 most common skin diseases, and it is faced not only by allergists and dermatologists, but also by therapists, pediatricians and other doctors. In therapeutic and especially pediatric practice, AU is of particular interest, which is associated with significant diagnostic and therapeutic difficulties. The prevalence of AU ranges from 1 to 5% in the population, and among the child population, the incidence of AU reaches 6.7 %. The most common triggers for AU are drugs (38.1 %), infectious agents (35.2 %), stress (24.7 %), and food (17.8 %). AU pathogenesis is based on degranulation and release of mediators from mast cells. Their activation during AU can be caused by both immunological factors mediated by specific receptors on cell membranes and non-immunological factors. The diagnostic process begins with the collection of complaints, anamnesis data and physical examination. The volume of laboratory and instrumental examination of patients with AU is determined by the intensity of clinical manifestations, duration of the disease, response to therapy, as well as external symptoms. There are no routine indications for laboratory testing in AU. If an allergic genesis of AU is suspected, specific allergy diagnostics are indicated. Antihistamines of the second generation remain the basis of treatment for patients with urticaria, and in case of their insufficient effectiveness, omalizumab and cyclosporine are added to the treatment regimen. Short courses of systemic corticosteroids may be prescribed in rare cases of severe disease.

Key words: acute urticaria, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гацкая ДО, Корицкая ИВ. Динамика распространенности аллергических заболеваний среди детей и молодежи Винницкой области (результаты 1-го этапа эпидемиологического исследования). Астма та алергія. 2015;1:17–22.
2. Заиков СВ. Антигистаминні препарати: сьогоднішня та майбутня. Здоров'я України. 2017;9(406):54.
3. Заиков СВ, Богомолів АС, Катілов ОВ. Нові можливості контролю та лікування хронічної кропив'янки. Здоров'я України. 2015;3(31):50–52.
4. Кайдашев ІП. Гіперчутливість к лікарственным препаратам. Руководство для врачей. К.: Медкнига, 2016. 288 с.
5. Колхир ПВ. Доказательная алергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010. 269–299.
6. Пампура АН, Захарова ИН, Варламов ЕЕ, Симакова МА. Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение. Медицинский совет. 2021;(1):187–192. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-187-192.
7. Потекаев НН, Жукова ОВ, Рассохина ОИ, Хлыстова ЕА. Кожные сыпи при коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. М., 2021. 31 с.
8. Скороходкина ОВ, Лунцов АВ. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(3):60–67.
9. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Clinical Management of Patients with a History of Urticaria/Angioedema Induced by Multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. Int Arch Allergy Immunol. 2013;160:126–133. doi: 10.1159/000342424.
10. Barniol C, Dehours E, Mallet J, Houze-Cerfon CH, Lauque D, Charpentier S. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Ann Emerg Med. 2018;71(1):125–131.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006.
11. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Berlin: Springer, 2008.

REFERENCES

1. Hats'ka DO, Koryts'ka VV. Dynamika poshyrenosti alerhichnykh zakhvoryuvan' sered ditey ta molodi Vinnyts'koyi oblasti (rezul'taty 1-ho etapu epidemiolohichnoho doslidzhennya) (Dynamics of the prevalence of allergic diseases among children and young people in the Vinnitsa region (results of the 1st stage of the epidemiological study)). Asthma and allergy. 2015;1:17–22.
2. Zaykov SV. Antyhistaminni preparaty: s'ohodennya ta maybutnye (Antihistamines: present and future). Zdorov'ya Ukrainy. 2017;9(406):54.
3. Zaykov SV, Bohomolov AYe, Katilov OV. Novi mozhlyvosti kontrolyu ta likuvannya khronichnoyi kroppv'yanky (New possibilities of control and treatment of chronic urticaria). Zdorov'ya Ukrainy. 2015;3(31):50–52.
4. Kaydashev IP. Hiperchutlyvist' do likars'kykh preparativ. Posibnyk dlya likariv (Hypersensitivity to drugs. Guide for doctors). K.: Medknyha, 2016. 288 s.
5. Kolkhir PV. Dokazova alerholohiya-immunolohiya (Evidence-based allergology-Immunology). M.: Praktychna medytsyna, 2010. 269–299.
6. Pampura AN, Zakharova IN, Varlamov YE, Simakova MA. Hostra kroppv'yanka: dyferentsial' na diahnozyka ta likuvannya (Acute urticaria: differential diagnosis and treatment). Medychna rada. 2021;(1):187–192. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-187-192.
7. Potyekayev PN, Zhukova OV, Rassokhina OI, Khlystova EA. Shkirmi vysypry pry koronavirusniyi infektsiyi COVID-19, vyklykanoyi SARS-CoV-2 (Skin rashes associated with COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2). М., 2021. 31 s.
8. Skorokhodkina OV, Luntsiv AV. Likars'ka alerhiya pid chas provedennya antybiotykoterapiyi (Drug allergy during antibiotic therapy). Visnyk suchasnoyi klinichnoyi medytsyny. 2013;6(3):60–67.
9. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Clinical Management of Patients with a History of Urticaria/Angioedema Induced by Multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. Int Arch Allergy Immunol. 2013;160:126–133. doi: 10.1159/000342424.
10. Barniol C, Dehours E, Mallet J, Houze-Cerfon CH, Lauque D, Charpentier S. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the

12. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:19–26.
13. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol.* 2013;41(4):239–245. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.007.
14. Danilicheva IV, Ilina NI, Luss LV, Fedenko ES, Shulzhenko AE. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. Updated, 2018. *Russian Journal of Allergy.* 2018;15(5):47–62. Available at: <http://www.ncii.ru/specialistam/klinrecommend/urticaria.pdf> (last accessed 02.08.2022).
15. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(Suppl. 2):28–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18225708/> (last accessed 02.08.2022).
16. Guillet MH, Guillet C. Food urticaria in children. *Allergol Immunol.* 1993;25:333–338.
17. Kaplan AP, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:662–669.
18. Larenas-Linnemann D, Medina-Avalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticarial. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2 Suppl.):118–193. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724222/> (last accessed 02.08.2022).
19. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, Wu HP. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1043–1051. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01070.x.
20. Losappio L, Heffler E, Bussolino C, Cannito CD, Carpentiere R, Raie A, et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):147–150. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.003.
21. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780–802. doi:10.1111/all.12884.
22. Maurer M. Cold Urticaria. In: Saini SS, Callen J, eds. *UpToDate.* Wolters Kluwer Health. 2014.
23. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(2):86–95. doi: 10.2500/aap.2018.38.4104.
24. Pampura AN, Chuslyayeva AA, Pogomiy NN, Treneva MS. The significance of pseudoallergic reactions in clinical practice. In: Tsaregorodtsev AD, Dlin VV (ed.). *Functional states and diseases in children.* Moscow: Overlay, 2011:249–267.
25. Pampura AN, Esakova NV. *Anaphylaxis in children.* Moscow: Medpraktika-M, 2020. 368 p.
26. Pampura AN, Plavunov NF, Bodnya OS, Fomina DS, Vitkovskaya IP, Kadyshyev VA, et al. Hereditary angioedema: from diagnosis to optimal therapy. Moscow: Department of Health of the City of Moscow, 2019. 56 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42703201> (last accessed 02.08.2022).
27. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review.* 2020;41(6):283–292. doi: 10.1542/pir.2019-0056.
28. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500–508. Available at: <https://research.unl.pt/ws/portalfiles/portal/3130151/3899.pdf> (last accessed 02.08.2022).
29. Plumb J, Norlin C, Young PC. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(9):1017–1021. doi: 10.1001/archpedi.155.9.1017.
30. Porebski G, Kwicien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol.* 2018;9:3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027.
31. Powell RJ, Leech S, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547–565. doi: 10.1111/cea.12494.
32. Radonjic-Hoesli, et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88–101.
33. Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am.* 2010;94(4):853–864. doi: 10.1016/j.mcna.2010.03.005.
34. Shah KN, Honig PJ, Yan AC. «Urticaria multiforme»: a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics.* 2007;119(5):e1177–e1183. doi: 10.1542/peds.2006-1553.
35. Talarico V, Marseglia GL, Lanari M, Esposito S, Masi S, De Filippo M, et al. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020. doi: 10.23822/EurAnnAll.1764-1489.148.
36. Varlamov EE, Pampura AN. Application of antihistamines in acute allergic reactions in children. *Russian Medical Journal.* 2016;24(6):351–353. Available at: https://rmj.ru/articles/pediatrya/Primenenie_antigistaminnyh_preparatovpri_ostryh_allergicheskikh_reakciyah_u_detey/ (last accessed 02.08.2022).
37. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy.* 2003;58:1224–1234.
38. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
- Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2018;71(1):125–131.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006.
11. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* Berlin: Springer, 2008.
12. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:19–26.
13. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol.* 2013;41(4):239–245. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.007.
14. Danilicheva IV, Ilina NI, Luss LV, Fedenko ES, Shulzhenko AE. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. Updated, 2018. *Russian Journal of Allergy.* 2018;15(5):47–62. Available at: <http://www.ncii.ru/specialistam/klinrecommend/urticaria.pdf> (last accessed 02.08.2022).
15. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(Suppl. 2):28–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18225708/> (last accessed 02.08.2022).
16. Guillet MH, Guillet C. Food urticaria in children. *Allergol Immunol.* 1993;25:333–338.
17. Kaplan AP, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:662–669.
18. Larenas-Linnemann D, Medina-Avalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticarial. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2 Suppl.):118–193. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724222/> (last accessed 02.08.2022).
19. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, Wu HP. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1043–1051. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01070.x.
20. Losappio L, Heffler E, Bussolino C, Cannito CD, Carpentiere R, Raie A, et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):147–150. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.003.
21. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780–802. doi:10.1111/all.12884.
22. Maurer M. Cold Urticaria. In: Saini SS, Callen J, eds. *UpToDate.* Wolters Kluwer Health. 2014.
23. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(2):86–95. doi: 10.2500/aap.2018.38.4104.
24. Pampura AN, Chuslyayeva AA, Pogomiy NN, Treneva MS. The significance of pseudoallergic reactions in clinical practice. In: Tsaregorodtsev AD, Dlin VV (ed.). *Functional states and diseases in children.* Moscow: Overlay, 2011:249–267.
25. Pampura AN, Esakova NV. *Anaphylaxis in children.* Moscow: Medpraktika-M, 2020. 368 p.
26. Pampura AN, Plavunov NF, Bodnya OS, Fomina DS, Vitkovskaya IP, Kadyshyev VA, et al. Hereditary angioedema: from diagnosis to optimal therapy. Moscow: Department of Health of the City of Moscow, 2019. 56 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42703201> (last accessed 02.08.2022).
27. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review.* 2020;41(6):283–292. doi: 10.1542/pir.2019-0056.
28. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500–508. Available at: <https://research.unl.pt/ws/portalfiles/portal/3130151/3899.pdf> (last accessed 02.08.2022).
29. Plumb J, Norlin C, Young PC. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(9):1017–1021. doi: 10.1001/archpedi.155.9.1017.
30. Porebski G, Kwicien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol.* 2018;9:3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027.
31. Powell RJ, Leech S, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547–565. doi: 10.1111/cea.12494.
32. Radonjic-Hoesli, et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88–101.
33. Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am.* 2010;94(4):853–864. doi: 10.1016/j.mcna.2010.03.005.
34. Shah KN, Honig PJ, Yan AC. «Urticaria multiforme»: a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics.* 2007;119(5):e1177–e1183. doi: 10.1542/peds.2006-1553.
35. Talarico V, Marseglia GL, Lanari M, Esposito S, Masi S, De Filippo M, et al. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020. doi: 10.23822/EurAnnAll.1764-1489.148.
36. Varlamov EE, Pampura AN. Application of antihistamines in acute allergic reactions in children. *Russian Medical Journal.* 2016;24(6):351–353. Available at: https://rmj.ru/articles/pediatrya/Primenenie_antigistaminnyh_preparatovpri_ostryh_allergicheskikh_reakciyah_u_detey/ (last accessed 02.08.2022).
37. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy.* 2003;58:1224–1234.
38. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.

39. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.15090.
40. Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema*. Dordrecht: Springer, 2010. 156 p.
39. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.15090.
40. Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema*. Dordrecht: Springer, 2010. 156 p.

Відомості про авторів**С. В. Зайков**

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фізйатрії і пульмонології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.А. Шупика
9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.
E-mail: zaikov1960@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

А. Є. Богомолов

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фізйатрії з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5336-4858>

Т. В. Кириленко

асистентка кафедри інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018, Україна
E-mail: vmykhal@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6730-8956>

А. П. Гришило

Кандидат медичних наук
Лікар-пульмонолог та алерголог приватної клініки «Медіком»
6д, пр. Героїв Сталінграда, 04211, Київ, Україна
E-mail: Doctorgryshylo@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4943-6932>

Information about authors**S. V. Zaikov**

PhD in Medicine, Professor
Professor of the Department of phthysiology and pulmonology
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine
9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine
E-mail: zaikov1960@gmail.com

A. Ye. Bogomolov

PhD in Medicine, Professor
Professor of the Department of phthysiology, clinical immunology and allergology
National Pirogov Memorial Medical University
56, Pirogov str., 21018, Vinnytsya, Ukraine

T. V. Kyrylenko,

Assistant Professor of Department of infectious diseases
National Pirogov Memorial Medical University
56, Pirogov str., 21018, Vinnytsya, Ukraine
E-mail: vmykhal@gmail.com

A. P. Gryshylo

PhD, Candidate of Medical Sciences
Pulmonologist and allergist of the private clinic "Medicom"
6d, Heroes of Stalingrad Ave., 04211, Kyiv, Ukraine
E-mail: Doctorgryshylo@ukr.net

Надійшла до редакції / Received: 03.08.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 15.08.2022 р.