

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

Анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года



И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Текущие европейские клинические рекомендации по лечению крапивницы созданы по инициативе секции дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы, сети центров компетенции и передового опыта по диагностике и ведению крапивницы и ангиоотёка, Европейского дерматологического форума, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации аллергии, астмы и клинической иммунологии. Данные клинические рекомендации были приняты Европейским союзом медицинских специалистов. Цель руководства — дать определение и классификацию крапивницы, причин, провоцирующих факторов, сопутствующих заболеваний, бремени заболевания для пациентов и общества, а также представить последние достижения в диагностике и лечении пациентов с хронической крапивницей.

В статье проведён анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года. Изменения касаются расширения целей диагностического обследования пациентов, увеличения объёма обязательного обследования. Повышен уровень убедительности рекомендаций по оценке активности и контролю хронической спонтанной крапивницы, влияния болезни на качество жизни пациентов. Лечение, адекватное уровню контроля заболевания, должно изменяться в соответствии с принципом «оценить-действовать-скорректировать». В новой редакции изменена схема ступенчатого подхода к лечению крапивницы: первая линия объединена со второй. Существенным изменением стали рекомендации увеличения дозы омализумаба до 600 мг и уменьшения интервала до 2 нед у пациентов с недостаточным эффектом.

Цель создания клинических рекомендаций в целом — обеспечение информационной поддержки принятия врачом решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с тем или иным заболеванием / состоянием / синдромом с учётом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Ключевые слова: клинические рекомендации; крапивница; хроническая спонтанная крапивница; H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения; омализумаб; UCT; UAS7.

Как цитировать

Данилычева И.В., Шульженко А.Е. Анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 142–151. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

Analysis of changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision

Inna V. Danilycheva, Andrey E. Shulzhenko

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The current European Clinical Guidelines on urticaria have been initiated by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Dermatology Section of the EAACI, Global Allergy and Asthma European Network, Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence, European Dermatology Forum (EuroGuiDerm), Asia Pacific Association of Allergy, and Asthma and Clinical immunology (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology). These guidelines have been adopted by the European Union of Medical Specialists. The purpose of the manual is to define and categorize urticaria (with the focus on chronic urticaria), causes, triggers, comorbidities, and burden on patients and society to present the latest advances in the diagnosis and management of patients with chronic urticaria.

This study analyzes the changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision. The changes relate to expanding the goals of the diagnostic examination of patients and quantity of mandatory examinations. The level of persuasiveness of recommendations for assessing the activity and control of chronic spontaneous urticaria and the impact of the disease on the quality of life of patients has been increased. Treatment should correspond to the level of control of the disease and change according to the principle “assess–act–adjust.” In the new edition, the scheme of the stepwise approach to the treatment of urticaria has been changed: the first line is combined with the second. A significant change is the recommendation to increase the dose of omalizumab to 600 mg and reduce the interval to 2 weeks in patients with insufficient response.

The purpose of creating clinical guidelines is to provide information support for physicians to make decisions that improve the quality of medical care for the patient with a particular disease/condition/syndrome, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-based medicine.

Keywords: clinical guideline; urticaria; chronic urticaria; second-generation H₁ antihistamines; omalizumab; UCT; UAS7.

To cite this article

Danilycheva IV, Shulzhenko AE. Analysis of changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):142–151. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

Received: 15.02.2022

Accepted: 21.02.2022

Published: 11.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Согласно информационному разъяснению Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭКМПП» Минздрава России), клинические рекомендации (КР) — документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учётом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи (ФЗ РФ № 323-ФЗ¹, статья 2). Целью создания КР является обеспечение информационной поддержки принятия врачом решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с тем или иным заболеванием / состоянием / синдромом с учётом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины. Профессиональные некоммерческие организации, создающие отечественные клинические рекомендации, учитывают особенности российского здравоохранения и в то же время опираются на международный опыт анализа имеющейся базы данных по диагностике, лечению, ведению конкретных заболеваний / состояний / синдромов.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ СОГЛАСИТЕЛЬНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО ВЕДЕНИЮ КРАПИВНИЦЫ

Европейские согласительные документы по ведению крапивницы имеют непродолжительную, но насыщенную событиями историю их создания. Первый документ стал результатом панельной дискуссии на симпозиуме «Крапивница-2000» [1]. Резюме дискуссии изложено на неполных четырёх страницах и касается лечения крапивницы. В тексте отсутствуют ссылки как на уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, так и на методологические подходы к созданию клинических рекомендаций. В документе был предложен унифицированный подход к ведению пациента с крапивницей, с другой стороны, содержались рекомендации индивидуального отношения к каждому пациенту в зависимости от варианта течения заболевания, коморбидности, эффективности стандартной терапии



Рис. 1. Международная согласительная конференция по крапивнице (2020).

Fig. 1. International Consensus Conference on Urticaria (2020).

или её недостаточной эффективности/неэффективности. В создании документа приняли участие специалисты из 15 стран. Документ опубликован в 2001 году в журнале *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* [1].

Последующие панельные дискуссии, начиная с 2004 года, проводились каждые четыре года на международных согласительных встречах по крапивнице. Число участников дискуссии и рабочей группы постоянно увеличивается. Так, в панельной дискуссии 3 декабря 2020 года приняли участие делегаты более 30 стран — 64 представителя 50 национальных и международных сообществ. Обсуждение проводилось в гибридном формате — в Берлине (Германия) и онлайн.

Текущие европейские КР созданы по инициативе секции дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (The Global Allergy and Asthma European Network, GA²LEN), центром компетенции и передового опыта по ведению крапивницы и ангиоотёка (Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence, UCAREs and ACAREs), Европейского дерматологического форума (The European Dermatology Forum, EDF; EuroGuiDerm), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации аллергии и клинической иммунологии (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, APAACI) [2] (рис. 1). Руководство было принято Европейским союзом медицинских специалистов (The Union of European Medical Specialists, UEMS). Цель руководства — дать определение и классификацию крапивницы, причин, провоцирующих факторов, сопутствующих заболеваний, бремени для пациентов и общества. Кроме того, документ содержит детальные рекомендации по диагностике и лечению распространённых подтипов хронической крапивницы (хронической спонтанной и хронической индуцированной крапивницы).

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://base.garant.ru/12191967/>. Дата обращения: 15.02.2022.

СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ, РАЗРАБОТКИ И ЭКСПЕРТИЗЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ GRADE

Все согласительные документы по крапивнице, начиная с 2006 года, публикуются в официальном печатном издании EAACI — журнале *Allergy*. Каждый следующий документ является пересмотром и обновлением предыдущего и базируется на принципах доказательной медицины и системе классификации и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [2]. Система GRADE применима для написания систематических обзоров и рекомендаций, решения многих клинических вопросов, таких как диагностика, скрининг, профилактика и терапевтическое лечение [3]. Это одна из многочисленных систем оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций.

Особенностью GRADE является классификация исходов лечения по степени их значимости для пациентов. Уровень достоверности доказательств по этой системе может быть высоким, средним, низким и очень низким. Доказательства, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований, считаются отнесёнными к высокому уровню достоверности, основанные на результатах обсервационных исследований — к низкому уровню достоверности. Признано существование факторов, снижающих достоверность доказательств (риск возникновения систематических ошибок; несогласованность результатов между исследованиями; косвенность доказательств; неточность определения размера эффекта; публикационное смещение). Признаны также факторы, повышающие достоверность доказательств (существенный размер эффекта; дозозависимый эффект; неучтённые вмешивающиеся факторы, исключение которых уменьшило бы размер найденного эффекта).

Уровень убедительности рекомендаций в системе GRADE отражает степень уверенности в преобладании благоприятных эффектов вмешательства над нежелательными [3]. Уровень убедительности рекомендаций в системе GRADE может описываться как сильная рекомендация и рекомендация слабой силы/условная. Сильная рекомендация означает полную уверенность в преобладании ожидаемой пользы от рассматриваемого вмешательства над его нежелательными последствиями. Слабая/условная рекомендация появляется в случае меньшей уверенности экспертной группы в преобладании преимуществ перед недостатками вмешательства. При присвоении уровня убедительности рекомендаций учитываются четыре основных фактора: достоверность доказательств; баланс между положительными эффектами и нежелательными явлениями; ценности и предпочтения пациентов; стоимость лечения [3].

Система GRADE впервые была применена в 2013 году при пересмотре и обновлении европейских клинических рекомендаций по крапивнице [4] и продолжает использоваться в процессе создания следующих версий документа.

ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ ШЕСТОГО МЕЖДУНАРОДНОГО СОГЛАСИТЕЛЬНОГО СОВЕЩАНИЯ «КРАПИВНИЦА 2020»

Шестому международному согласительному совещанию экспертов по обновлению и пересмотру клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы в 2020 году предшествовала подготовка проекта клинических рекомендаций. Были проведены два тура предварительного голосования с помощью онлайн-опроса: по вопросам диагностики и классификации и по ведению пациентов. Результаты были переданы экспертной комиссии и стали доступны участникам согласительной конференции. Систематический поиск рандомизированных контролируемых исследований и клинических контролируемых исследований был проведён в трёх базах данных до 15 мая 2020 года. В результате поиска было выявлено 2053 источника. Два независимых рецензента оценили результаты литературного поиска и отобрали подходящие данные. После тщательной проверки осталось 144 источника, из них полностью соответствовал требованиям 21 [2].

В первой части согласительного документа представлены стандартизированные формулировки и символы для рекомендаций. Так, например, сильная или настоятельная рекомендация для применения вмешательства формулируется как «Мы рекомендуем...» и обозначается символом «↑» на тёмно-зелёном фоне. К этой рекомендации даётся пояснение в пользу выбора конкретного вмешательства (таблица) [2].

В процессе голосования экспертов в рамках согласительного совещания по выдвинутым вопросам допускались два возможных варианта ответа: «да» и «нет». Полное согласие достигалось, если ответ «да» давали 90% и более участников, согласие — 75–89%. В случае если отвечали «да» 50–74% участников голосования, проводилось дополнительное обсуждение, повторное голосование, и в случае отсутствия согласия судьба рекомендации решалась большинством голосов.

Сила консенсуса описывается тремя вариантами: сильный консенсус (согласие ≥90% участников); консенсус (согласие 70–89% участников); согласие большинства (согласие 51–69% участников) [2].

ЦЕЛИ ДИАГНОСТИКИ КРАПИВНИЦЫ

В согласительном документе по крапивнице пересмотра 2020 года остались без изменений определение крапивницы, ангиоотёков, классификация хронической крапивницы, классификация крапивницы по длительности.

Изменения коснулись целей диагностики крапивницы. В предыдущей версии клинических рекомендаций диагностическое обследование у пациентов с хронической

Таблица. Стандартизированные формулировки и символы для рекомендаций [2]**Table.** Standardized wording and symbols for guidelines [2]

Обоснованность рекомендации	Формулировка	Символ	Пояснение
Настоятельная рекомендация к использованию вмешательства	«Мы рекомендуем...»	↑↑	Мы полагаем, что все или почти все информированные лица сделали бы выбор в пользу использования этого вмешательства. Клиницистам не придётся тратить много времени на процесс принятия решения, и вместо этого они могут посвятить это время преодолению барьеров на пути к выполнению и соблюдению режима лечения. В большинстве клинических ситуаций эту рекомендацию можно принять в качестве основной
Слабая рекомендация к использованию вмешательства	«Мы предлагаем...»	↑	Мы считаем, что наиболее информированные люди сделали бы выбор в пользу использования этого вмешательства, но значительное количество не сделали бы. Клиницисты и другие медицинские работники должны будут уделять больше времени совместному принятию решений. Принятие решения требует привлечения множества заинтересованных сторон и серьёзного обсуждения
Нет рекомендации с уважением к вмешательству	«Мы не можем сделать рекомендацию с уважением к...»	0	В настоящее время рекомендации в пользу или против использования этого вмешательства не может быть сделано из-за определённых обстоятельств (например, неясные или несбалансированные соотношения польза-риск, отсутствие данных)
Слабая рекомендация против использования вмешательства	«Мы предлагаем против...»	↓	Мы считаем, что наиболее информированные люди сделали бы выбор против использования этого вмешательства, но оставшееся большинство не сделает этого выбора
Настоятельная рекомендация против использования вмешательства	«Мы рекомендуем против...»	↓↓	Мы считаем, что все или почти все информированные люди сделают выбор против использования этого вмешательства. Эта рекомендация должна быть принята в качестве руководства в большинстве клинических ситуаций

спонтанной крапивницей (ХСК) преследовало три основные цели:

- 1) исключение дифференциальных диагнозов;
- 2) оценку активности заболевания, его контроля;
- 3) выявление триггеров обострения и любых возможных причин.

В настоящем руководстве описаны уже семь целей:

- 1) постановка диагноза и исключение дифференциальных диагнозов;
- 2) поиск причин болезни;
- 3) выявление условий, изменяющих активность заболевания;
- 4) выявление сопутствующих заболеваний;
- 5) выявление последствий ХСК;
- 6) поиск предикторов течения болезни и ответа на терапию;
- 7) мониторинг активности ХСК, её контроля и влияния на качество жизни пациента.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика у пациентов с крапивницей и/или ангиоотёками, сохраняющимися более 6 нед, проводится с приобретёнными и наследственными аутоиммунными заболеваниями, уртикарным васкулитом,

индуцированной крапивницей, наследственными ангиоотёками, связанными с дефицитом или нарушением функции C1-компонента комплемента, с нормальным уровнем C1-компонента комплемента, обусловленным мутацией фактора 12 (FXII), ангиопозтина 1 (ANGPT1), плазминогена (PLG), кининогена (KNG1), миоферлина (MYOF), гепарансульфат-глюкозамина 3-O-сульфотрансферазы 6 (HS3ST6) или неизвестной мутацией. Необходимо помнить об ангиоотёках вследствие приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 (сартанов), ингибиторов дипептидилпептидазы IV (глиптины) и неприлизина; приобретённых ангиоотёках, не связанных ни с медиаторами тучных клеток, ни обусловленных высвобождением брадикинина. Исключение вышеперечисленных состояний позволяет сформулировать диагноз хронической спонтанной крапивницы. Расширенное исследование проводится на основании данных анамнеза, физикального обследования и результатов основных лабораторных исследований (общеклинический анализ крови и СРБ и/или СОЭ) [2].

Выявление причин основано на имеющихся данных о причинах крапивницы, связанных с аутоиммунной реакцией I типа (аутоаллергической ХСК с образованием IgE-аутоантител к собственным антигенам) и аутоиммунной реакцией IIb типа; с аутоантителами, активирующими тучные

клетки. Сохраняется большая группа пациентов с ХСК без выявления причины активации тучной клетки. Сбор анамнеза и обследование могут указать на возможную причину крапивницы. Так, например, уровень С-реактивного белка (СРБ) чаще повышен, а уровни эозинофилов и базофилов чаще снижены у пациентов с аутоиммунной реакцией IIb типа. Кроме того, у этих пациентов наблюдается низкий или очень низкий уровень общего IgE и повышенный уровень анти-ТПО (тиреопероксидаза) IgG, а также высокое отношение IgG-анти-ТПО к общему IgE, что в настоящее время является лучшим маркером аутоиммунной крапивницы IIb типа [5]. Другие выявленные состояния и заболевания (заболевание щитовидной железы, инфекции, воспалительные процессы, продукты питания и лекарства) могут быть как причиной, так и поддерживающим фактором.

Выявление условий, изменяющих активность болезни, таких как приём некоторых лекарств и продуктов питания, стресс и инфекции, могут помочь врачам и пациентам понять, а иногда и изменить течение ХСК. Лекарства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, могут спровоцировать обострение ХСК. Именно поэтому необходимо задавать вопрос о приёме этих препаратов и помнить, что парацетамол и/или ингибиторы циклооксигеназы-2 являются более безопасными препаратами для пациентов. Продукты питания могут спровоцировать обострение ХСК, поэтому диеты с низким содержанием гистамина и псевдоаллергенов могут предлагаться в качестве дополнительной диагностической опции на срок до 3–4 недель, а также с лечебной целью на период обострения. У 1/3 пациентов нельзя исключить стресс как фактор, усугубляющий течение заболевания.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХСК являются различные формы индуцированной крапивницы, аутоиммунные заболевания, аллергия. Распространёнными последствиями ХСК являются депрессия, тревога, половая дисфункция и нарушение сна. Такие состояния и заболевания — основание для направления к специалисту, проведения дополнительного анкетирования и провокационных тестов.

Оценка предикторов течения заболевания и ответа на лечение в настоящее время только входит в клиническую практику ведения пациентов с ХСК и связана с оценкой клинических и лабораторных маркеров. Так, известно, что сопутствующая индуцированная крапивница, повышенный уровень СРБ и/или наличие ангиоотёка указывают на большую продолжительность ХСК и недостаточный/отсутствующий ответ на лечение H₁-антигистаминными препаратами.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И КОНТРОЛЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

В новых клинических рекомендациях много внимания уделено оценке активности и контроля ХСК, оценке

влияния болезни на качество жизни пациентов. В связи с этим рекомендация к проведению регулярной оценки этих показателей с помощью специализированных опросников является сильной, став более доказательной, нежели в предыдущей редакции. Оценка активности и контроля заболевания должна проводиться на первом и последующих визитах пациента к врачу с помощью валидированных опросников: оценка активности крапивницы (UAS), оценка активности крапивницы за 7 дней (UAS7), оценка активности ангиоотёков (AAS), опросник по качеству жизни пациентов с хронической крапивницей (CU-Q2oL), опросник по качеству жизни пациентов с ангиоотёком (AE-QoL), тест по контролю крапивницы (UCT), тест по контролю ангиоотёка (AECT). UAS7 представляет собой простую и удобную шкалу, основанную на совокупной бальной оценке основных симптомов крапивницы (количество волдырей и интенсивность зуда) самим пациентом. Использование UAS7 облегчает сравнение результатов исследований из разных центров. У пациентов с крапивницей и ангиоотёком следует использовать опросники как для крапивницы, так и для ангиоотёка.

Для оценки контроля ХСК с/без ангиоотёков следует использовать тест контроля крапивницы (UCT). Валидирован тест контроля ангиоотёка (AECT), который можно использовать у пациентов с ангиоотёком с/без волдырей. Кроме того, существуют тесты контроля разных видов крапивницы (индуцированные формы). Тест контроля крапивницы (UCT) прост для использования в клинической практике, позволяет оценить состояние пациента ретроспективно за 4 недели и выявить не контролируемых и полностью контролируемых пациентов на основании их ответов на 4 вопроса. Вышеуказанные опросники помогают в принятии аргументированных и своевременных клинических решений по изменению лечебной тактики. В отдельном разделе международных клинических рекомендаций EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и ведению крапивницы размещены рекомендации по оценке, проведению мониторинга активности ХСК, использованию опросников по оценке активности крапивницы (UAS7) и/или ангиоотёка (AAS), опросников по качеству жизни пациентов с ХСК и ангиоотёком (CU-Q2oL, AE-QoL), по оценке и мониторингу контроля заболевания (UCT и AECT). Все четыре рекомендации являются сильными, поддержаны ≥90% участников консенсусной конференции.

ВЕДЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Ведение крапивницы осуществляется в соответствии с тремя основополагающими принципами:

1. Цель лечения: лечить болезнь до тех пор, пока она не исчезнет, и насколько возможно эффективно и безопасно достичь стойкого показателя UAS7=0, полного контроля болезни и нормализации качества жизни.
2. Терапевтический подход к хронической крапивнице должен включать [4]:

- а) поиск и по возможности устранение лежащих в основе заболевания причин, что приведёт к ремиссии болезни;
 - б) устранение провоцирующих факторов, снижение активности заболевания;
 - в) индукцию толерантности, снижение активности заболевания;
 - г) использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиаторов тучных клеток и/или эффектов медиаторов тучных клеток, снижение активности заболевания.
3. Лечение должно соответствовать уровню контроля заболевания и изменяться по принципу «оценить-действовать-скорректировать» (рис. 2).

Для объективной оценки уровня контроля хронической крапивницы у пациента и принятия решения о тактике терапии рекомендовано ориентироваться на показатель опросника УСТ (рис. 3).

В международных клинических рекомендациях EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и ведению крапивницы пересмотра 2020 года изменена схема ступенчатого подхода к лечению крапивницы: первая линия объединена со второй и предполагается приём H₁-антигистаминных препаратов 2-го поколения в стандартной дозе, а при неэффективности терапии — увеличение дозы до 4-кратной. Эти рекомендации относятся к лечению как острой, так и хронической крапивницы. При применении H₁-антигистаминных препаратов 2-го поколения врачу необходимо ориентироваться на 2–4-недельный период назначения препарата для оценки эффективности терапии; в случае неэффективности пациентам с хронической крапивницей рекомендуется добавление омализумаба. Со второго этапа лечение проводится под контролем специалистов. В случае недостаточного контроля ХСК на второй линии терапии в течение 6 мес

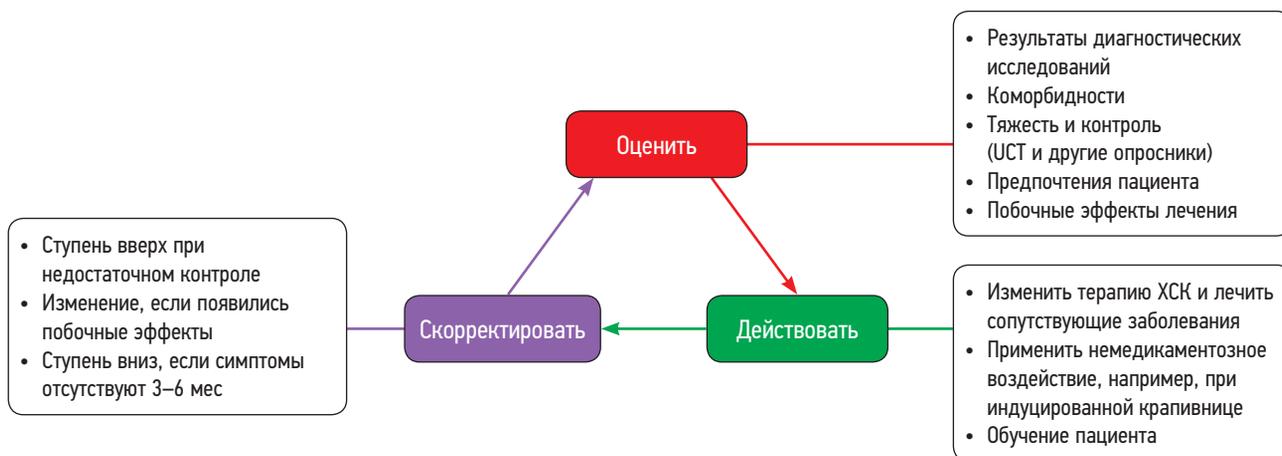


Рис. 2. Лечение хронической крапивницы: «оценить-действовать-скорректировать» [2].

Fig. 2. Treatment of chronic urticaria: "assess-act-adjust" [2].

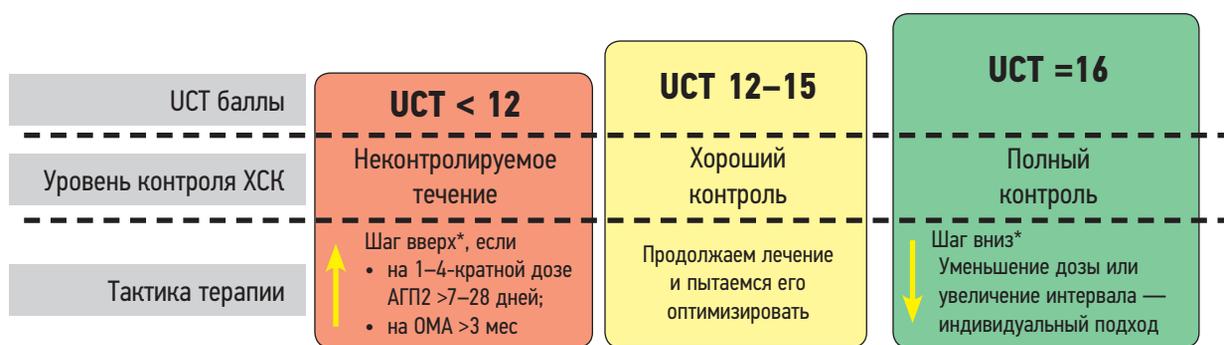


Рис. 3. Хроническая крапивница: терапия и уровень контроля [2].

Примечание. * Для хронической индуцированной крапивницы индивидуальные решения основаны на предполагаемом воздействии триггера (например, холодовая крапивница зимой). ОМА — омализумаб; H₁-АГП2 — антигистаминный препарат 2-го поколения; УСТ (urticaria control test) — тест контроля крапивницы.

Fig. 3. Chronic urticaria: therapy and level of control [2].

Note. * For chronic induced urticaria individual decisions are based on estimated trigger exposure (e.g. cold-urticaria in winter). OMA — omalizumab; H₁-АГП2 — 2nd generation H₁-antihistamine; UCT — Urticaria Control Test.

или ранее, если симптомы непереносимы, рассматривается добавление циклоспорина в дозе 3,5–5 мг/кг в день к H_1 -антигистаминным препаратам 2-го поколения. Эта терапия не может рассматриваться в качестве стандартной в связи с большим количеством побочных эффектов и показана только тем пациентам с хронической крапивницей, у кого отмечено отсутствие эффекта комбинированной терапии H_1 -антигистаминными средствами 2-го поколения и омализумаба. Необходимо отметить, что циклоспорин имеет лучший профиль риск/польза в сравнении с длительным применением глюкокортикостероидов (ГКС). Короткий курс (до 10 дней) системных или пероральных ГКС может быть назначен в случае острой крапивницы или тяжёлого обострения ХСК в дозах от 20 до 50 мг/сут по преднизолону (рис. 4) [2].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Омализумаб

В разделе, посвящённом омализумабу, представлена информация о доказанной высокой эффективности и безопасности препарата у пациентов с ХСК, а также эффективности препарата у пациентов с разными формами индуцированной крапивницы; положительному влиянию на предупреждение развития ангиоотёков; значительному улучшению качества жизни пациентов

на фоне терапии; эффективности повторного лечения после рецидива заболевания. Рекомендуемая доза — 300 мг каждые 4 недели. Дозирование не зависит от уровня общего сывороточного IgE и массы тела. Существенным изменением в обновлённом документе стала рекомендация по увеличению дозы омализумаба до 600 мг и уменьшению интервала до 2 нед у пациентов с недостаточным эффектом. Необходимо предупредить пациентов о проведении лечения вне показаний в этих случаях, решение о назначении должно приниматься врачебной комиссией. Подчёркнуто, что омализумаб — единственный одобренный препарат для лечения ХСК у пациентов, не получающих клинической пользы при применении H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения [2].

Раздел руководства, касающийся лечения особых популяций (дети, беременные, кормящие), претерпел ряд изменений. Неустанно повторяется тезис о необходимости назначения H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения у детей с хронической крапивницей в связи с более высоким профилем безопасности по сравнению с профилем безопасности H_1 -антигистаминных препаратов 1-го поколения. При назначении этих лекарственных средств надо учитывать минимальный лицензированный возраст и доступность сиропа и быстро растворяющихся форм в разных странах. Увеличение дозы H_1 -антигистаминных средств у детей с ХСК должно проводиться осторожно, а применение ГКС — очень редко [2].



Рис. 4. Рекомендуемый алгоритм терапии крапивницы [2].

Примечание. Короткий курс системных глюкокортикостероидов может быть назначен в случае тяжёлого обострения хронической крапивницы. ^a — вторая и третья линии терапии относятся только к хронической крапивнице; ^b — омализумаб в дозе 300 мг/каждые 4 нед; ^c — омализумаб до 600 мг/каждые 2 нед; ^d — циклоспорин до 5 мг/кг массы тела.

Fig. 4. Recommended treatment algorithm for urticaria [2].

Note: A short course of glucocorticosteroids may be considered in the case of severe exacerbation. ^a — Second line and third line treatment apply only for CU; ^b — Omalizumab 300 mg every 4 weeks; ^c — Omalizumab up to 600 mg every 2 weeks; ^d — Cyclosporin up to 5mg/kg body weight.

Беременные и кормящие женщины должны лечиться по общим принципам возможного исключения системных лекарственных средств, особенно в первом триместре. С другой стороны, такие женщины имеют право на лучшее лечение. Необходимо отметить, что влияние повышенных доз H_1 -антигистаминных препаратов при крапивнице у беременных женщин не изучено, но и пока не получено данных о негативном влиянии этих препаратов у данной категории пациенток. По-прежнему наиболее предпочтительными лекарственными средствами являются лоратадин с возможной экстраполяцией на дезлоратадин и цетиризин с возможной экстраполяцией на левоцетиризин [2]. Все антигистаминные препараты выделяются с грудным молоком, поэтому не надо забывать о возможном седативном эффекте H_1 -антигистаминных препаратов 1-го поколения. Увеличение дозы H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения может быть осторожно проведено при необходимости. При выборе препарата надо обращать внимание на детали, например «печёночный» метаболизм лоратадина, тогда как для дезлоратадина это неактуально.

Применение омализумаба во время беременности может рассматриваться в качестве безопасного терапевтического подхода. В доклинических исследованиях не наблюдалось никаких признаков тератогенности или эмбриотоксичности в группе омализумаба. Однако данные об использовании у беременных пациенток с ХСК ограничены. Сообщалось о 10 пациентках, получавших омализумаб в течение 12 беременностей. Все показали полный контроль симптомов от начала лечения омализумабом; о каких-либо побочных эффектах не сообщалось. Все женщины, получавшие омализумаб, родили здоровых детей. В период лактации не наблюдалось никаких отклонений от нормы, хотя только 5 из 12 детей находились на грудном вскармливании² [6].

Циклоспорин

Циклоспорин не является тератогенным, но эмбриотоксичен на животных моделях и связан с недоношенностью и низкой массой тела при рождении у младенцев.

Альтернативная терапия

Альтернативная терапия хронической крапивницы вынесена отдельным списком. Указанные в этом списке препараты характеризуются низким уровнем убедительности доказательств, некоторые препараты признаны неэффективными в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (транексамовая кислота и кромогликат натрия для лечения ХСК; нифедипин для лечения дермографической крапивницы; колхицин и индометацин

для лечения замедленной от давления крапивницы). Вместе с тем пилотные исследования пациентов с повышенным уровнем D-димера показали эффективность гепарина и транексамовой кислоты. Невозможно рекомендовать эти препараты для стандартной терапии, но стоит рассматривать их применение в отдельных случаях [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, текущие Европейские клинические рекомендации (The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria) являются квинтэссенцией современных знаний о крапивнице и могут служить инструментом эффективной диагностики и лечения пациентов с крапивницей. Учитывая согласительный характер европейских клинических рекомендаций, обеспеченный работой интернационального коллектива с участием российских авторов, можно ожидать соблюдение принципа согласованности позиций и решений при создании новых российских клинических рекомендаций по крапивнице.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. И.В. Данилычева получала гонорары за лекции от ООО «Новартис Фарма»; А.Е. Шульженко не имеет конфликта интересов.

Вклад авторов. И.В. Данилычева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; А.Е. Шульженко — обзор литературы, написание и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. I.V. Danilycheva received lecture fees from Novartis Pharma LLC; A.E. Shulzhenko has no competing interests.

Authors' contribution. I.V. Danilycheva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.E. Shulzhenko — literature review, text writing and article editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар® (ЛП-004376 от 17.07.2017, изменение № 6 от 21.05.2021). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 15.02.2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., et al. Management of urticaria: a consensus report // *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001. Vol. 6, N 2. P. 128–131. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00023.x
2. Zuberbier T., Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. doi: 10.1111/all.15090
3. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации // *Медицинские технологии: оценка и выбор.* 2012. № 4. С. 10–24.
4. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 7. P. 868–887. doi: 10.1111/all.12313
5. Kolkhir P., Kovalkova E., Chernov A., et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 11. P. 4138–4146.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.043
6. Türk M., Carneiro-Leão L., Kolkhir P., et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021

REFERENCES

1. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6(2): 128–231. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00023.x
2. Zuberbier T, Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090
3. Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. *Medical Technologies: Assessment and Choice.* 2012;(4):10–24.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, 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(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313
5. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4138–4146.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.043
6. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021

ОБ АВТОРАХ

* **Данилычева Инна Владимировна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniylcheva@mail.ru

Шульженко Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-9350>;
eLibrary SPIN: 4584-4915; e-mail: shulzhenko_ae@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Inna V. Danilycheva**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashyrskoe shosse, 115522, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniylcheva@mail.ru

Andrey E. Shulzhenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-9350>;
eLibrary SPIN: 4584-4915; e-mail: shulzhenko_ae@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author