

К вопросу о хронической крапивнице

© Е.В. ДВОРЯНKOVA, И.М. КОРСУНСКАЯ

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Крапивница представляет собой группу заболеваний, сопровождаемых появлением на коже преходящих уртикарных высыпаний и/или развитием ангионевротических отеков. Принято разделять крапивницу на острую и хроническую в зависимости от длительности клинических проявлений. Различают также спонтанную и индуцированную крапивницу, последнюю принято разделять на формы, исходя из физических причин возникновения высыпаний. В среднем в популяции крапивница встречается у 1% людей, женщины страдают в 2 раза чаще мужчин. Заболевание обычно длится от 2 до 5 лет. Спонтанная ремиссия наступает в течение 1-го года в 30–50% случаев. Хроническая крапивница, хоть и не несет угрозу жизни пациента, значительно ухудшает ее качество. Многие пациенты как худшие симптомы заболевания отмечают отечность и зуд. У 34,5% пациентов выявляют психические расстройства, в основном тревожного и депрессивного характера. Основу терапии крапивницы составляют антигистаминные препараты. Собственные наблюдения показывают высокую эффективность эбастина в терапии хронической крапивницы, что соответствует многолетним клиническим исследованиям данного препарата. Так, по собственным данным, частота возникновения уртикарных высыпаний уменьшается в 3 раза уже через 2 нед терапии эбастинотом более чем у 1/2 пациентов.

Ключевые слова: крапивница, антигистаминные препараты, эбастин.

Дворянкова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>
Корсунская И.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. К вопросу о хронической крапивнице. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(3):413–418. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031413>

Revisiting the chronic urticaria

© E.V. DVORYANKOVA, I.M. KORSUNSKAYA

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

Urticaria is a group of diseases accompanied by the appearance of transient urticarial rashes on the skin and/or the development of angioneurotic edema. It is customary to divide urticaria into acute and chronic, depending on the duration of clinical manifestations. Distinguished also spontaneous and induced urticaria, the latter is usually divided into forms, based on the physical causes of the rash. On average, in a population urticaria occurs in 1% of people, women suffer 2 times more often than men. The disease usually lasts 2 to 5 years. Spontaneous remission occurs during the first year in 30–50% of cases. Chronic urticaria, although it does not pose risks to the patient's life, significantly impairs its quality. Many patients report swelling and itching as the worst symptoms of the disease. In 34.5% of patients, psychiatric disorders are detected, mainly of an anxious and depressive nature. The basis of urticaria therapy is antihistamines. Own observations demonstrate the high effectiveness of ebastin in the treatment of chronic urticaria, which is consistent with long-term clinical studies of this drug. So, according to our own data, the frequency of occurrence of urticarial rashes decreases in 3 times after 2 weeks of ebastin therapy in more than half of patients.

Keywords: urticaria, antihistamines, ebastin.

Dvoryankova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>
Korsunskaya I.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dvoryankova EV, Korsunskaya IM. Revisiting the chronic urticaria. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(3):413–418. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031413>

В настоящее время под термином «крапивница» подразумевают внезапное появление на коже волдырей, развитие ангионевротического отека либо оба эти явления одновременно [1]. При этом волды-

ри, основное клиническое проявление крапивницы, представляют собой ограниченный поверхностный отек кожи, развивающийся, как правило, на фоне выраженной эритемы и сопровождающийся силь-

Автор, ответственный за переписку: Корсунская И.М. — e-mail: marykor@bk.ru

Corresponding author: Korsunskaya I.M. — e-mail: marykor@bk.ru

ным зудом или жжением. Волдыри при крапивнице обычно возникают в течение нескольких минут, носят преходящий характер и разрешаются не позднее чем через 1–24 ч.

Ангioneвротический отек представляет собой четко ограниченный отек глубоких слоев дермы, подкожно-жировой клетчатки или слизистых оболочек и сопровождается болезненностью или жжением, но не зудом. Обычно ангионевротический отек проявляется в виде медленно развивающейся припухлости кожи, не отличающейся цветом от окружающих кожных покровов либо слегка красноватой. Этот симптом крапивницы может сохраняться в течение нескольких дней [1]. Помимо кожи, при ангионевротическом отеке могут поражаться прилегающие слизистые оболочки, например слизистая оболочка глотки, гортани, кишечника, что может стать причиной развития угрожающих жизни состояний.

Классификация

Современные варианты классификации крапивницы основаны на продолжительности симптомов заболевания, причинах его развития и учитывают влияние триггерных факторов [1, 2]. Так, острая крапивница определяется как повторяющееся появление волдырей с ангионевротическим отеком или без него в течение не более 6 нед. Хроническая крапивница рецидивирует на протяжении более 6 нед. При этом примерно в 10–20% случаев ангионевротический отек может быть первым и единственным проявлением крапивницы. Около 60% больных хронической спонтанной крапивницей сообщают об эпизодах ангионевротического отека [3]. Кроме проявлений на коже, крапивница может сопровождаться болью, отеком суставов (55,3%), головной болью/общим недомоганием (47,6%), ощущением жара (42,7%), хрипами или одышкой (30,1%), желудочно-кишечными расстройствами (26,2%), учащенным сердцебиением (9,7%) [4].

Крапивницу подразделяют на спонтанную или хроническую индуцированную. В группе индуцированной крапивницы выделяют формы заболевания, развившиеся под воздействием физических факторов (дермографическая, тепловая, холодная, солнечная, вибрационная), а также нефизических триггеров (холинергическая, контактная и аквагенная) [2].

Эпидемиология

Данные по распространенности хронической спонтанной крапивницы несколько разнятся. Считается, что риск развития эпизода крапивницы в течение жизни с средним в популяции составляет от 20 до 25%. При этом поиск потенциального аллергена, послужившего причиной развития крапивни-

цы, является непростой задачей, несмотря на значительные успехи в развитии современной лабораторной диагностики. Так, в 20% случаев развитие острой крапивницы связано с воздействием потенциальных экзогенных аллергенов, таких как продукты питания или лекарственные средства. В 30% случаев возникновение крапивницы обусловлено инфекционными агентами, особенно инфекциями дыхательных путей. Однако причины оставшихся 50% случаев крапивницы остаются невыясненными [5].

В среднем в популяции хроническая крапивница регистрируется приблизительно у 1% лиц [6]. При этом женщины болеют почти в 2 раза чаще, чем мужчины, а дебют заболевания наиболее часто приходится на 3–5-е десятилетия жизни [6]. Среди главных факторов риска развития хронической крапивницы отмечают ожирение, тревожные, диссоциативные и соматоформные расстройства, злокачественные новообразования [7].

Клиника

Хроническая крапивница представляет собой заболевание, клиническое течение которого плохо поддается прогнозированию. В ряде случаев хроническая крапивница может самопроизвольно разрешиться. Средняя продолжительность заболевания составляет от 2 до 5 лет. В течение 1 года спонтанная ремиссия наступает приблизительно у 30–50% больных, у которых не определена причина возникновения крапивницы. Симптомы заболевания сохраняются в течение 5 лет и более примерно у 1/5 больных [8].

Рассмотрим клинические проявления различных форм хронической крапивницы.

Дермографическая крапивница — наиболее частая форма крапивницы, симптомы которой развиваются под воздействием физических факторов, и наблюдается примерно у 5% лиц в общей популяции [9]. Стойкий дермографизм при этом может развиваться на фоне относительно легких давления, трения или даже поглаживания, например вызванных трением или прилеганием к коже брюк, манжет, воротника. Как правило, при этой форме заболевания волдыри исчезают самопроизвольно в течение нескольких минут после прекращения воздействия причинного фактора.

Холодовая крапивница — второй по частоте встречаемости тип физической крапивницы, характеризуется возникновением на коже больных уртикарий под воздействием холодного воздуха, жидкостей, твердых тел и чаще развивается у женщин. Следует отметить, что контакт с холодной средой обширных участков кожного покрова, например при купании в холодной воде, может провоцировать у больных этим типом крапивницы развитие системных симптомов, таких как одышка, гипотензия, потеря

сознания, что в ряде случаев может привести и к летальному исходу.

Проведение ретроспективных исследований показало, что средний температурный порог для развития симптомов холодовой крапивницы составляет $13,7 \pm 6,0$ °C [10]. Отмечено, что развитие этого типа крапивницы может быть связано с наличием сопутствующих вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций, криоглобулинемией IgG или криоглобулинемией смешанного типа IgG/IgM и IgG/IgA, укусами перепончатокрылых насекомых, непереносимостью некоторых продуктов питания и лекарственных средств, низким уровнем ингибиторов C1 и C4, а также изменением уровня ряда хемокинов в периферической крови [11].

Тепловая крапивница является очень редким вариантом физической крапивницы и проявляется в виде ограниченной эритемы и волдырей, которые обычно сохраняются в течение 1–3 ч сразу после локального теплового воздействия на кожу.

Крапивница, развившаяся под воздействием давления, представляет собой ангионевротический отек на участках кожи и слизистой оболочки, подвергшихся сдавливанию. При этом болезненные припухлости кожи, зуд или жжение возникают через несколько часов после механического воздействия на кожу и могут сохраняться от нескольких часов до 1 сут и более. Как правило, данный вид крапивницы возникает на фоне ношения узкой, облегающей одежды и обуви, тяжелых рюкзаков или сумок с плечевыми ремнями, сидения или лежания на жесткой поверхности. Крапивница, развившаяся под воздействием давления, нередко сосуществует с другими типами хронической крапивницы. В то же время этот вариант заболевания следует отличать от симптоматического дермографизма, при котором могут возникать припухлости, локальный отек на коже, например, при ношении ремней. Однако данные симптомы присутствуют на коже непродолжительное время и, как правило, не сопровождаются субъективными ощущениями.

Солнечная крапивница в большинстве случаев развивается на фоне воздействия на кожу солнечных лучей, но не УФО от искусственного источника. Этот вид крапивницы встречается относительно редко, на его долю приходится 0,08% среди всех больных крапивницей и 2,3% среди пациентов с фотодерматозами. При этом чаще болеют женщины и лица с сопутствующими заболеваниями атопической природы [12].

Холинергическая крапивница развивается на фоне повышения температуры тела, например вызванного физической нагрузкой, лихорадкой, горячей ванной, психоэмоциональным стрессом, приемом горячей или острой пищи и напитков. Наиболее часто этот вид крапивницы наблюдается у молодых больных и в холодное время года. Обнаружена связь

холинергической крапивницы с атопией и гиперреактивностью бронхов [13].

Отличительным признаком холинергической крапивницы является появление на коже мелких (диаметр до 5–6 мм), зудящих, быстро исчезающих волдырей. Эти симптомы связывают с отсутствием ацетилхолинэстеразы в эпителиальных клетках эккринных желез и снижением экспрессии холинергических рецепторов M3 (CHRM3), вероятно, в результате развития аутоиммунных реакций на эккринные потовые железы и/или ацетилхолиновые рецепторы, приводящих к повышению в тканях уровня ацетилхолина, стимулирующего дегрануляцию тучных клеток [14]. Кроме того, причиной развития данного варианта хронической крапивницы считают повышение уровня гистамина, развитие аллергической реакции на компоненты пота, сывороточные факторы, поральную окклюзию эккринных потовых желез и ангидроз.

Вибрационная крапивница — весьма редкий вариант физической крапивницы, представляющий собой ангионевротический отек, развивающийся на фоне воздействия локальной вибрации. Вибрационный ангионевротический отек может быть индуцирован храпом или зубоветеринарными процедурами [15].

Контактная крапивница развивается при непосредственном контакте с провоцирующим веществом и проявляется немедленным возникновением волдырей в области воздействия причинного фактора, которые исчезают в течение нескольких часов. В ряде случаев высыпания на коже могут распространяться и вызывать системные реакции, сопряженные с риском для жизни больного. Повторный контакт с этиологическим фактором может привести к развитию дерматита/экземы.

Наиболее часто контактную крапивницу провоцируют продукты питания, растительные компоненты (особенно сок, листья растений), латекс, компоненты косметических средств, промышленные химикаты, изделия из натуральных волокон животного происхождения. Таким образом, контактная крапивница является распространенной патологией в общей клинической практике, а также в ряде случаев может быть признана профессиональным заболеванием кожи, например в пищевой промышленности, здравоохранении и пр.

Аквагенная крапивница — редкий вариант заболевания и своеобразный симбиоз физической и контактной крапивницы. При этом типе заболевания у пациентов возникают на коже фолликулоцентрические пузыри диаметром до 1–3 мм, склонные к слиянию, в течение 20–30 мин после контакта кожи с водой, потом или слезами [16]. Излюбленными местами локализации высыпаний являются туловище и плечи, в то время как ладони и подошвы обычно свободны от высыпаний.

Аквагенная крапивница сильно негативно влияет на качество жизни, поскольку в современном ми-

ре невозможно исключить контакт с водой и ограничить выполнение простых гигиенических процедур.

Качество жизни больных с хронической крапивницей

Больным хронической крапивницей в ходе одного из клинических исследований задали вопрос: что является худшим симптомом вашего заболевания [17]? Большинство пациентов дали более одного ответа на поставленный вопрос, из них 59% отметили в качестве худшего симптома крапивницы наличие отечности, 42% — зуда, 22% — боли. Кроме того, 22% больных отметили такие симптомы заболевания, как чувство усталости, раздражительности, слабости или чувство потери контроля над своей жизнью. В 20% случаев пациентов весьма беспокоила непредсказуемость развития очередного обострения крапивницы, в 18% случаев проблемами для больных были социальные ограничения, в 13% — чувство неловкости, в 7% — затруднения в выполнении работы, в 7% — ограничение потребления еды или ношения одежды, в 5% — нежелательные побочные эффекты лекарственных средств, в 3,6% — невозможность расслабиться и отдохнуть.

Больные с хронической крапивницей испытывают широкий спектр негативных эмоций. Так, большинство из них страдают от неспецифической тревоги и испытывают опасения, что в их случае крапивница вызвана другим, более серьезным заболеванием. Помимо тревоги, больные крапивницей страдают от гневливости и депрессии. Им трудно бывает справиться с эмоциями, в связи с тем, что они не смогли должным образом определить, выразить и передать свои чувства, т.е. страдали алекситимией [18]. При этом выраженность указанных симптомов напрямую коррелирует с выраженностью зуда.

Следует также отметить, что больные хронической крапивницей часто страдают сопутствующей психиатрической патологией — коморбидные психические заболевания выявлены у 34,5% больных крапивницей: в общей популяции у 25%, среди больных псориазом у 26% [18]. Чаще всего у больных хронической крапивницей наблюдались сопутствующие тревожные (30%), а также депрессивные (17%) и соматоформные (17%) расстройства. Агорафобия является наиболее частым (15%) проявлением тревоги [19].

Терапия

Пошаговая схема лечения хронической крапивницы рекомендует начинать с неседативных антигистаминных препаратов второго поколения в обычных дозах. Важно учитывать, что согласно Клиническим рекомендациям по лечению крапивницы [20]

не следует комбинировать разные антигистаминные препараты.

Второй шаг — увеличение дозы антигистаминных препаратов без седации до 4 раз. При отсутствии улучшения рекомендуется лечение анти-IgE-препаратами (300 мг омализумаба, вводимого подкожно каждые 4 нед, или циклоспорин) [21]. Если клинического улучшения не наблюдается, можно начать применение иммунодепрессантов. В конечном счете биологический иммуномодулятор и внутривенный иммуноглобулин или плазмаферез могут рассматриваться в качестве альтернативных методов лечения, когда омализумаб и циклоспорин недоступны, неэффективны или вызывают непереносимые побочные эффекты [22–25]. Наш опыт терапии хронической крапивницы антигистаминными препаратами, в частности эбастин, был эффективным в большинстве случаев.

Особенностью фармакокинетики эбастина (*Кестина*) является быстрая метаболизация в фармакологически активный метаболит — каребастин. Выраженное противоаллергическое действие препарата начинается через 1 ч после однократного приема эбастина (*Кестина*) 10 или 20 мг. Эбастин обладает высокой биодоступностью. Максимальная концентрация каребастина в плазме крови возрастает в зависимости от принятой дозы эбастина, но время достижения максимальной концентрации и конечный период полувыведения остаются стабильными как у молодых, так и у пожилых лиц, что позволяет принимать этот препарат всем пациентам без коррекции дозы вне зависимости от возраста. В дозах, в 3–6 раз превышающих терапевтические (60 мг/сут), эбастин не оказывает заметного действия на интервал QT, о чем свидетельствовало отсутствие разницы с данными, полученными при испытании плацебо, в то время как терфенадин при 3-кратном превышении терапевтической дозы оказывал выраженное нежелательное действие, существенно удлиняя интервал QT. Не обнаружено взаимодействия каребастина с этанолом и диазепамом, что избавляет от необходимости менять образ жизни или принимаемое по поводу других заболеваний лечение. Эффективность препарата сохраняется и увеличивается даже после 1 года применения. Эбастин (*Кестин*) не оказывает воздействия на сердечно-сосудистую систему [26].

В международной литературе доступны данные эффективности и безопасности применения *Кестины* (эбастина) для лечения хронической крапивницы в исследованиях продолжительностью 12 мес (см. таблицу) [27, 28].

Собственный опыт эффективности эбастина (*Кестина*) подтверждается наблюдением 27 пациентов с диагнозом «L50.8 Другая крапивница (хроническая)» (рис. 1, 2). Всем пациентам назначали эбастин (*Кестин*) 1 раз в сутки в дозе 20 мг на 4–6 нед.

Эффективность Кестина (эбастина) в лечении хронической крапивницы: данные многоцентровых исследований

The effectiveness of Kestin (ebastin) in the treatment of chronic urticaria: data from multicenter studies

Число пациентов	Длительность лечения	Количество клинических центров	Лечение*	Выводы	Опубликовано
251/58	6 мес + 6 мес	11	<i>Кестин</i> (эбастин) 10 мг	В течение 6 мес лечения доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 23,9% в начале исследования до 4,8% через 6 мес, а пациентов с уртикарными высыпаниями размером 30 мм и более — с 28,7 до 7,2% ($p=0,0001$). Через 6 мес более 70% пациентов и врачей оценили общую эффективность эбастина как оптимальную или хорошую. Значительные различия ($p=0,0001$) отмечены во всех симптомах в подгруппе пациентов ($n=58$), которые продолжили терапию в следующие 6 мес	Rhône-Poulenc Rorer. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1988 Dec. Report no.: 69 (PART IV.B.1)
195	12 мес	13	<i>Кестин</i> (эбастин) 10 мг	За 12 мес наблюдалось явное улучшение симптомов, включая зуд, количество и размер высыпаний. Доля пациентов с сильным зудом снизилась с 22% в начале исследования до менее 1% через 12 мес, доля пациентов с высыпаниями размером 30 мм и более — с 15 до 3%	Rhône-Poulenc Rorer. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1997 Jul. Report no.: RP-64305-020

Примечание. * — лечение проводилось с применением оригинального антигистаминного препарата *Кестин*, МНН эбастин.



Рис. 1. Хроническая крапивница.

Fig. 1. Chronic urticaria.



Рис. 2. Крапивница. Изоморфная реакция.

Fig. 2. Urticaria. Isomorphic reaction.

Через 14 дней у 15 (55%) пациентов частота возникновения уртикарных высыпаний уменьшилась в 3 раза. Затем доза снижалась до 10 мг в течение 3–6 нед. После 10–12 нед терапии ремиссия достигнута у 21 пациента. Остальным пациентам рекомендовано продолжить прием эбастина (*Кестина*). Необходимо отметить, что минимальный курс терапии антигистаминными препаратами при хронической крапивнице должен составлять не менее 2 мес, стабильная ремиссия достигается после 4–6 мес приема эбастина (*Кестина*).

Быстрое достижение положительной динамики в первые недели терапии играет важную роль в сохранении приверженности лечению, а следовательно, и в успехе достижения ремиссии. В этом случае эбастин (*Кестин*) является эффективным и хорошо переносимым H1-антигистамином второго поколения для лечения крапивницы, что подтверждается ежедневной клинической практикой.

Участие авторов:

Идея статьи и сбор материала — Дворянкова Е.В.
Написание и редактирование текста, описание собственных наблюдений — Корсунская И.М.

Authors' contributions:

The concept of the study, collecting and interpreting the data — Dvoryankova E.V.
Drafting and revising the manuscript, description of own observations — Korsunskaya I.M.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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;69:868-887.
2. 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;71:780-802.
3. Weller K, Maurer M, Grattan C, et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:29.
4. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic idiopathic urticaria: systemic complaints and their relationship with disease and immune measures. *J Allergy Clin*. 2016;5(5):1314-1318. Immunol Pract Epub ahead of print doi. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.037>
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64(10):1417-1426.
6. Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-873.
7. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):21-26.
8. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007;34(5):294-301.
9. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2004;24:225-246.
10. Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, et al. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a retrospective observational one year study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:278-282.
11. Siebenhaar F, Weller K, Mlynec A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:241-245.
12. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P, et al. Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 61 patients and review of literature. *Eur J Dermatol*. 2013;23:202-207.
13. Ramam M, Pahwa P. Is cholinergic urticaria a seasonal disorder in some patients? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:190-191.
14. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014;34:73-88.
15. Kalathoor I. Snoring-induced vibratory angioedema. *Am J Case Rep*. 2015;16:700-702.
16. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2018;9:209-213.
17. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197-201.
18. Conrad R, Geiser F, Haidl G, et al. Relationship between anger and pruritus perception in patients with chronic idiopathic urticaria and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(9):1062-1069.
19. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):557-561.
20. Проект клинических рекомендаций «Крапивница». Под ред. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. 2019 г. Доступно 18.04.20. *Draft clinical recommendations «Urticaria»*. Ed. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, 2019. Available online April 18, 2020. (In Russ.). https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/470.html
21. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
22. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:16-32.
23. Chang TW, Chen C, Lin C-J. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337-342. e2.
24. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;7(1):1.
25. Ulambayar B, Chen Y-H, Ban G-Y. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;53(1):141-147.
26. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019:0. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0401>
27. Rhône-Poulenc Rorer. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer. 1988. Report no.: 69 (PART IV.B.1).
28. Rhône-Poulenc Rorer. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1997. Report no.: RP-64305-020.

Поступила в редакцию 29.04.20

Received 29.04.20

Принята к печати 13.05.20

Accepted 13.05.20