

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624237>

Оригинальное исследование



Клинико-морфологическая характеристика пациентов с уртикарными высыпаниями

О.Ю. Олисова¹, К.С. Теплякова¹, В.А. Смольяникова¹, Н.М. Кашаканова¹, А.В. Ершов^{1, 2},
Д.В. Анджелова³, С.О. Салугина⁴, А.В. Торгашина⁴, Д.С. Фомина^{1, 5, 6}, А.В. Филатов¹,
Н.В. Жарков¹, Е.В. Ковалькова⁵, Е.Ю. Борзова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

³ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия;

⁴ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия;

⁵ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

⁶ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наиболее частым диагнозом, устанавливаемым пациентам с хроническими уртикарными высыпаниями, является хроническая спонтанная крапивница (распространённость в популяции до 0,1–1,4%). Однако подобные симптомы могут также наблюдаться при других, более редких заболеваниях (уртикарный васкулит, синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита, криопиринассоциированные синдромы и синдром Шнитцлера).

Цель исследования — анализ клинических особенностей и гистологических характеристик биоптатов кожи у пациентов с хроническими уртикарными высыпаниями для оптимизации протокола ведения и усовершенствования дифференциальной диагностики.

Материалы и методы. На ретроспективном этапе отобраны 9 пациентов с хроническими уртикарными высыпаниями и проведённым гистологическим исследованием. Проспективный набор включил 11 пациентов, которым была проведена биопсия кожи.

Результаты. Пациенты, включённые в исследование ($n=20$; мужчин — 4, женщин — 16; возраст от 23 до 63 лет) разделены на три группы: с хронической спонтанной крапивницей ($n=9$; продолжительность заболевания от 2 до 132 мес, в среднем 24 мес), уртикарным васкулитом ($n=9$; продолжительность заболевания от 7 до 180 мес, в среднем 30 мес) и синдромом гипокомплементемического уртикарного васкулита ($n=2$; длительность заболевания 24 мес). Клинически хроническая спонтанная крапивница отличалась меньшей длительностью заболевания, меньшим временем существования отдельных элементов; кроме того, у пациентов присутствовали атипичные признаки высыпаний, что свидетельствовало о переходной группе между хронической спонтанной крапивницей и уртикарным васкулитом; стандартные или повышенные дозы антигистаминных препаратов были эффективны у 5 пациентов. При уртикарном васкулите и синдроме гипокомплементемического уртикарного васкулита клинические особенности проявлялись большей длительностью существования волдырей, ощущением жжения и болезненности, остаточной гиперпигментацией, а также резистентностью к терапии антигистаминными препаратами. Гистологическими особенностями уртикарного васкулита были лейкоцитоклазия, отложение фибрина и повреждение сосудистых стенок с отложением фибрина; редко визуализировался фибриноидный некроз, который в сочетании с вышеперечисленными признаками присутствовал только у 2 пациентов с синдромом гипокомплементемического уртикарного васкулита.

Заключение. В исследовании представлены результаты собственных наблюдений, анализ клинических и гистологических особенностей пациентов с различными заболеваниями (хроническая спонтанная крапивница, уртикарный васкулит, синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита). Полученные результаты могут быть полезны для оптимизации дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; уртикарный васкулит; синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита; гистология.

Как цитировать:

Олисова О.Ю., Теплякова К.С., Смольяникова В.А., Кашаканова Н.М., Ершов А.В., Анджелова Д.В., Салугина С.О., Торгашина А.В., Фомина Д.С., Филатов А.В., Жарков Н.В., Ковалькова Е.В., Борзова Е.Ю. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с уртикарными высыпаниями // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 1. С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624237>

Рукопись получена: 05.12.2023

Рукопись одобрена: 26.12.2023

Опубликована online: 15.02.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624237>

Original study article

Clinical and morphological characteristics of patients with urticarian rashes

Olga Yu. Olisova¹, Kseniya S. Teplyakova¹, Vera A. Smolyannikova¹, Natalia M. Kashakanova¹, Anton V. Ershov^{1,2}, Diana V. Andzhelova³, Svetlana O. Salugina⁴, Anna V. Torgashina⁴, Daria S. Fomina^{1,5,6}, Andrey V. Filatov¹, Nikolay V. Zharkov¹, Elena V. Kovalkova⁵, Elena Yu. Borzova¹

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia;

³ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

⁴ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁵ Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia;

⁶ Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

ABSTRACT

BACKGROUND: The most common diagnosis given to patients with chronic urticarial rashes is chronic spontaneous urticaria (prevalence in the population is 0.1–1.4%). However, similar symptoms can also be observed in other rarer diseases: urticarial vasculitis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, cryopyrine-associated syndromes and Schnitzler's syndrome.

AIM: to analyze the clinical features and histological characteristics of skin biopsies in patients with chronic urticarial rashes to optimize the management and improve differential diagnosis.

MATERIALS AND METHODS: At a retrospective stage, 9 patients with chronic urticarial rashes and a histological examination were selected from the archival data of the Clinic of Skin and venereal diseases named after V.A. Rakhmanov Sechenov University from January 2019 to April 2022. Prospective patient recruitment was from January 2022 to September 2023 and included 11 patients who underwent skin biopsy. Data obtained from the analysis of demographic characteristics are presented as median and interquartile range. Histological parameters were assessed by qualitative and quantitative methods.

RESULTS: The study included 20 patients (16 women and 4 men) aged 23 to 63 years, 36.5. Depending on the clinical and histological characteristics, the patients were divided into three groups: 9 patients with chronic spontaneous urticaria, disease duration from 2 to 132 months, 24 months [18; 33]; 9 patients were diagnosed with urticarial vasculitis, the duration ranged from 7 to 180 months, 30 [24; 84]. There were 2 patients diagnosed with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome; the duration of the disease was 24 months. Clinically, chronic spontaneous urticaria was distinguished by a shorter duration of the disease and a shorter duration of existence of individual elements. Standard or increased doses of antihistamines were effective in five patients with chronic spontaneous urticaria. In addition, patients with chronic spontaneous urticaria also had atypical signs of rashes, which indicates a transition group between chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis. In patients with urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, clinical features such as longer duration of blistering, burning and soreness, residual hyperpigmentation, and resistance to antihistamine therapy were more often observed. When conducting a histological examination, the main histological features for urticarial vasculitis were leukocytoclasia, fibrin deposits and damage to the vascular walls with fibrin deposition; fibrinoid necrosis was rarely visualized, which, in combination with the above features, was present in only two patients with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome.

CONCLUSION: This study presents the results of our own observations, analysis of the clinical and histological characteristics of patients with various diseases (chronic spontaneous urticaria, urticarial vasculitis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome). The results obtained may be useful for optimizing the differential diagnosis of diseases accompanied by urticarial rashes.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; urticarial vasculitis; hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome; histology.

To cite this article:

Olisova OYu, Teplyakova KS, Smolyannikova VA, Kashakanova NM, Ershov AV, Andzhelova DV, Salugina SO, Torgashina AV, Fomina DS, Filatov AV, Zharkov NV, Kovalkova EV, Borzova EYu. Clinical and morphological characteristics of patients with urticarian rashes. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;00(1):000–000. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624237>

Received: 05.12.2023

Accepted: 26.12.2023

Published online: 15.02.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Хронические уртикарные высыпания встречаются у 0,1–1,4% человек в популяции [1]. Наиболее частым диагнозом у пациентов с уртикарными высыпаниями, сохраняющимися более 6 недель, является хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — заболевание, связанное с дегрануляцией тучных клеток, которое характеризуется рецидивирующими зудящими волдырями и/или ангиоотеками [2]. ХСК характеризуются высоким бременем болезни для пациента и общества [3]. Однако хронические уртикарные высыпания могут наблюдаться при других, более редких заболеваниях, включая уртикарный васкулит (УВ), синдром Шницлера и криопиринассоциированные периодические синдромы (КАПС). Уртикарный васкулит характеризуется повторяющимися уртикарными высыпаниями с морфологической картиной лейкоцитокластического васкулита [4–7]. Редкой нозологической формой УВ является синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита (СГУВ), который диагностируют на основании сочетания уртикарных высыпаний, системных клинических проявлений и гипокомплементемии в лабораторных исследованиях [8].

Дифференциальная диагностика хронических уртикарных высыпаний нередко вызывает сложности в клинической практике. Согласно отечественным и зарубежным

клиническим рекомендациям, диагноз ХСК устанавливается при наличии эпизодов уртикарной сыпи, сопровождающейся зудом, в течение более 6 недель в отсутствие триггерного фактора и проходящей бесследно в период до 24 часов [2, 9] (рис. 1). Диагностика УВ, который характеризуется уртикарными высыпаниями, существующими более 24 часов, сопровождающимися жжением и болезненностью, резидуальными явлениями в виде гиперпигментации и/или пальпируемой пурпуры в сочетании с системными проявлениями в виде лихорадки, артралгии и недомогания, требует проведения биопсии кожи [10] (рис. 2). При сочетании хронической крапивницы и гипокомплементемии не менее чем с двумя второстепенными критериями, включающими лейкоцитокластический васкулит при гистологическом исследовании, артралгии или артрит, гломерулонефрит, увеит или эписклерит, абдоминальные боли и наличие анти-Clq антител, диагностируют СГУВ [8]. КАПС диагностируют на основании выявления мутации гена *C1AS1* [11]. Для диагностики синдрома Шницлера в настоящее время используют Страсбургские критерии, которые включают 2 обязательных — хронические уртикарные высыпания, моноклональная IgM- или IgG-гаммапатия — и 4 дополнительных критерия: рецидивирующая лихорадка, нарушение процессов ремоделирования костной ткани, нейтрофильная инфильтрация кожи при биопсии и лейкоцитоз (нейтрофилёз)



Рис. 1. Типичные уртикарные высыпания у пациента с хронической спонтанной крапивницей.

Fig. 1. Typical urticarial rash in a patient with chronic spontaneous urticaria.



Рис. 2. Разрешающиеся уртикарные высыпания с формированием гемосидеринового окрашивания у пациентки с уртикарным васкулитом.

Fig. 2. Resolving urticarial rashes with the formation of hemosiderin staining in a patient with urticarial vasculitis.

10 000/мм³ и/или С-реактивный белок >30 мг/л в крови [12] (табл. 1).

Сложности дифференциальной диагностики также обусловлены гетерогенностью клинических и гистологических проявлений, наличием переходной группы пациентов, неполным представлением о патогенезе данных заболеваний. Кроме того, присутствие всех гистологических критериев у одного пациента отмечается крайне редко, в связи с чем диагноз часто устанавливается на основании парциальных критериев, что объясняет отличающиеся данные в исследованиях по частоте встречаемости УВ. Кроме того, существуют разногласия относительно принадлежности ХСК, УВ и СГУВ к общему клиническому и гистологическому спектру заболеваний,

сопровождающихся уртикарными высыпаниями. Таким образом, изучение клинико-морфологических корреляций у пациентов с уртикарными высыпаниями представляет интерес для понимания патогенетических особенностей отдельных заболеваний и, соответственно, оптимизации дифференциальной диагностики.

Цель исследования — анализ клинических особенностей и гистологических характеристик биоптатов кожи у пациентов с хроническими уртикарными высыпаниями для оптимизации протокола ведения и усовершенствования дифференциальной диагностики заболеваний с уртикарными высыпаниями в клинической практике врачей дерматологов, аллергологов-иммунологов и ревматологов.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями, у взрослых

Table 1. Differential diagnosis of diseases accompanied by urticarial rashes in adults

Диагноз	Хроническая спонтанная крапивница	Уртикарный васкулит	Синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита
Частота встречаемости	80–90%	2,3–10%	Редкое заболевание (0,5/100 000 населения)
Диагностические критерии	Уртикарные высыпания без установленного триггерного фактора на протяжении более 6 нед	Рецидивирующие уртикарные высыпания. Гистологические признаки лейкоцитокластического васкулита	Обязательные критерии (хроническая крапивница и гипокомплементемия) + не менее 2 второстепенных (лейкоцитокластический васкулит при гистологическом исследовании, артралгии или артрит, гломерулонефрит, увеит или эписклерит, абдоминальные боли; анти-C1q антитела)
Клинические критерии	Волдырь персистирует <24 ч	Волдырь персистирует >24 ч	
	Сопровождается зудом		Сопровождается жжением, болезненностью
	Исчезает без резидуальных явлений		Разрешается с формированием гемосидериновой гиперпигментации
	Повышение температуры тела в период активных высыпаний (редко)	Общее недомогание, лихорадка	Артралгия, лихорадка, полинейропатия, увеит, эписклерит, гломерулонефрит, абдоминальные боли
Гистологические критерии	-	Лейкоклазия	
	Повышение числа тучных клеток в дерме	Фибриноидный некроз с нарушением целостности сосудов (редко)	Фибриноидный некроз с нарушением целостности сосудов
	-		Экстравазация эритроцитов (редко)
	-		Повреждённые и отёчные клетки венул
	Периваскулярный клеточный инфильтрат с примесью лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов	Периваскулярный клеточный инфильтрат, состоящий преимущественно из нейтрофилов и эозинофилов	Периваскулярный клеточный инфильтрат, состоящий преимущественно из нейтрофилов

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование включало 2 этапа: обсервационное одноцентровое ретроспективное исследование и обсервационное многоцентровое проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включены пациенты с хроническими уртикарными высыпаниями, которым было показано проведение гистологического исследования. Согласно современным зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, биопсия уртикарных элементов проводится по строгим показаниям, к которым относят длительное существование отдельных высыпаний (более 24 часов), ощущения жжения и болезненности, резидуальные явления в виде гиперпигментации и/или пальпируемой пурпуры.

Критерии невключения. В исследование не включались пациенты с острой крапивницей и пациенты с хроническими уртикарными высыпаниями, которым не проводилось гистологическое исследование.

Условия проведения

Ретроспективный этап исследования выполнен в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета. Проспективный набор пациентов осуществлён в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета, Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Продолжительность исследования

Ретроспективные клинические данные получены из архива Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с января 2019 по апрель 2022 года. Морфологический материал получен из архива Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета.

Проспективный этап исследования проводился с января 2022 по сентябрь 2023 года. Биопсию кожи пациентам с уртикарными высыпаниями проводили в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета, Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Описание медицинского вмешательства

Гистологическое исследование проводили до назначения биологической и гормональной терапии. Гистологический материал для исследования получали из волдыря, существующего менее 24 часов, под местной анестезией 2% раствора лидокаина гидрохлорида. Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном буферном растворе формалина. Фиксацию и гистологическую проводку материала выполняли по стандартному протоколу. Затем изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм. Окрашивание полученных биоптатов кожи проводили гематоксилин-эозином и толуидиновым синим. Подсчёт нейтрофилов, эозинофилов и тучных клеток проводили при 400-кратном увеличении в пяти полях зрения на микроскопе Zeiss Axio Lab.A1 (Carl Zeiss TM, Германия).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 22-21 от 09.12.2021) и локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 02/0223 от 22.02.2023).

Статистический анализ

Данные, полученные при анализе демографических характеристик, представлены как медиана и межквартильный интервал.

Гистологические параметры оценивали качественным и количественным методом.

Степень выраженности лейкоцитоклазии, отложения фибрина, фибриноидного некроза, повреждённые стенки сосудов, отёк дермы и эндотелиальных клеток оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие признака, 1 — признак слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — очень сильно выражен. Количество эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток в биоптатах кожи оценивали следующим образом: небольшое количество (менее 5 клеток в поле зрения), умеренное количество (5–10 клеток в поле зрения), значительное количество (более 10 клеток в поле зрения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

На первом этапе проанализированы архивные данные Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с января 2019 по апрель 2022 года. В клинике наблюдалось 70 пациентов с уртикарными высыпаниями, из них 50 имели хроническую форму, из них 9 пациентам выполнено гистологическое исследование. В проспективном этапе исследования приняли участие 11 человек. Таким

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов с уртикарными высыпаниями**Table 2.** Demographic characteristics of patients with urticarial rashes

Характеристика	Хроническая спонтанная крапивница	Уртикарный васкулит	Синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита
Пол, жен/муж	9/0	6/3	1/1
Возраст, лет, Me	25–61 36 [25; 37]	23–60 30,5 [26; 48]	41,63
Длительность заболевания, мес, Me	2–132 24 [18; 33]	7–180 30 [24; 84]	24

образом, в клинко-гистологический анализ включено 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчины), которым проведено гистологическое исследование биоптатов кожи. Возраст пациентов варьировал от 23 до 63 [26; 36,5] лет (табл. 2).

Основные результаты исследования

В исследование включено 20 пациентов с хроническими уртикарными высыпаниями. Волдыри сопровождалась зудом у 16 пациентов, жжением и болезненностью — у 10. Резидуальные явления при разрешении высыпаний в виде гиперпигментации или пурпуры отмечены у 10 пациентов. У 10 пациентов отдельные элементы существовали более 24 часов, у других 10 разрешались в течение суток.

Для дифференциальной диагностики между ХСК и УВ всем пациентам выполнили биопсию кожи. При гистологическом исследовании признаки повреждения сосудов, характерные для УВ, такие как лейкоцитоклазия, фибриноидный некроз и экстравазация эритроцитов обнаружены у 11 пациентов, в связи с чем им диагностировали УВ (рис. 3, 4).

Таким образом, в зависимости от клинических и гистологических характеристик пациенты были разделены на три группы: ХСК — 9 пациентов, продолжительность заболевания от 2 до 132 месяцев, медиана продолжительности — 24 месяца [18; 33]; УВ — 9 пациентов, продолжительность заболевания от 7 до 180 месяцев, медиана 30 месяцев [24; 84]; СГУВ — 2 пациента, длительность заболевания 24 месяца.

Клинко-гистологическая характеристика В группе пациентов с ХСК уртикарные высыпания сопровождались зудом у 9, ангиоотёками в области лица у 4 человек. Продолжительность существования уртикарных элементов составляла менее 24 часов в 4 случаях. Вместе с тем у пациентов наблюдались атипичные для ХСК характеристики высыпаний, такие как существование элементов более 24 часов (у 4), ощущение жжения/болезненности (у 3), гемосидериновое окрашивание при разрешении высыпаний (у 4), лихорадка до 39°C (у 1) (табл. 3), в связи с чем им была выполнена биопсия кожи. При гистологическом исследовании у пациентов с ХСК выявлены отложение фибрина в сосудистой стенке (у 2) и экстравазация эритроцитов (у 2). Лейкоцитоклазии и фибриноидного

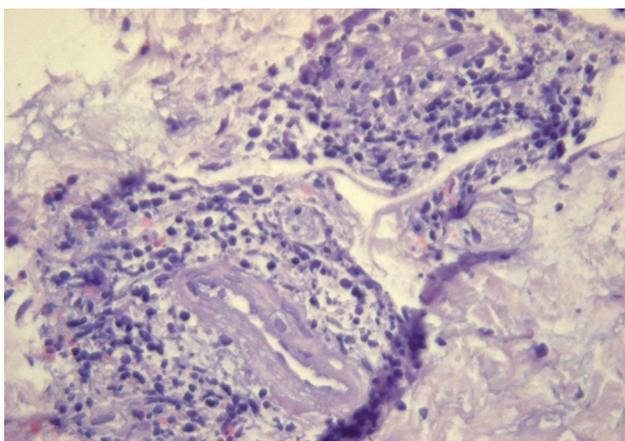


Рис. 3. Гистологическая картина уртикарного васкулита с признаками выраженной нейтрофильной инфильтрации, лейкоцитоклазии и фибриноидного некроза. Окрашивание гематоксилином-эозином, $\times 200$.

Fig. 3. Histological picture of urticarial vasculitis with signs of severe neutrophil infiltration, leukocytoclasia and fibrinoid necrosis. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$.

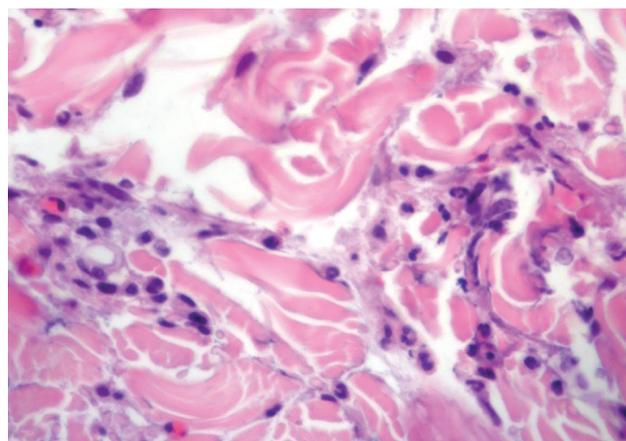


Рис. 4. Гистологическая картина уртикарного васкулита с признаками нейтрофильной инфильтрации и лейкоцитоклазии. Окрашивание гематоксилином-эозином, $\times 400$.

Fig. 4. Histological picture of urticarial vasculitis with signs of neutrophilic infiltration and leukocytoclasia. Hematoxylin-eosin staining, $\times 400$.

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов с уртикарными высыпаниями

Table 3. Clinical characteristics of patients with urticarial rashes

Пациент, №	Пол	Возраст, лет	Длительность заболевания, мес	Кожные симптомы						Системные симптомы	Отсутствие ответа на антигистаминные препараты	Сопутствующие заболевания	UAS7	Проведённая терапия
				Волдыри	Продолжительность существования отдельных элементов >24, ч	Зуд	Жжение и/или болезненность	Резидуальные явления	Ангиоотёки					
Хроническая спонтанная крапивница														
1	Ж	31	60	+	-	+	-	+	-	-	-	-	НИ	Антигистаминные препараты
2	Ж	25	24	+	+	+	-	-	-	-	-	-	НИ	Антигистаминные препараты
3	Ж	37	132	+	+	+	-	-	+	Лихорадка, 39°C	+	Аутоиммунный гастрит, целиакия, гипотиреоз, витилиго	НИ	Омализумаб
4	Ж	26	18	+	+	+	-	-	+	-	-	-	28	Антигистаминные препараты
5	Ж	36	3	+	+	+	+	+	-	-	-	-	2	Антигистаминные препараты
6	Ж	37	2	+	-	+	-	+	+	-	+	-	25	Омализумаб
7	Ж	61	24	+	-	+	-	+	-	-	-	-	НИ	Антигистаминные препараты
8	Ж	37	21	+	-	+	+	-	-	-	+	Аутоиммунный тиреоидит	5	Дексаметазон
9	Ж	26	33	+	-	+	+	-	+	-	+	-	9	Омализумаб
Уртикарный васкулит														
10	Ж	47	24	+	+	+	-	-	+	Лихорадка	+	-	НИ	Преднизолон, дапсон
11	М	48	120	+	-	+	-	-	+	-	+	-	НИ	Омализумаб
12	Ж	49	180	+	+	+	+	+	-	Артралгия, нейропатия	-	-	НИ	Антигистаминные препараты
13	Ж	24	7	+	+	+	-	-	-	-	+	-	НИ	Метилпреднизолон, метотрексат
14	Ж	34	60	+	-	-	+	+	-	-	+	-	7	Преднизолон
15	Ж	23	84	+	-	+	-	-	+	-	+	-	11	Преднизолон
16	Ж	26	9	+	-	-	+	+	+	-	+	Хронический тиреоидит	13	Омализумаб, дексаметазон
17	М	27	30	+	-	+	-	-	+	Лихорадка	+	-	НИ	Преднизолон, омализумаб
18	М	60	24	+	+	-	+	+	+	-	+	-	10	Омализумаб
Синдром гипокплементического уртикарного васкулита														
19	Ж	41	24	+	+	-	+	+	+	Артралгия, лихорадка, полинейропатия	+	Системная красная волчанка, синдром Шегрена, тромбофилия	23	Дексаметазон
20	М	63	24	+	+	+	+	+	+	Увеит	+	Моноклональная гаммапатия	21	Дексаметазон

Примечание. М — мужской пол; Ж — женский пол; НИ — нет информации.

Note. M — male sex; Ж — female sex; НИ — no information.

некроза не выявлено, в связи с чем пациентам была диагностирована ХСК.

Уртикарные высыпания у пациентов с УВ характеризовались жжением и болезненностью в 4 случаях,

персистировали более 24 часов у 4, сопровождались ангиоотёками в области шеи, ушных раковин, век и губ у 6 человек и резидуальными явлениями после разрешения высыпаний у 4. Резистентность к стандартным

и повышенным дозам неседативных антигистаминных препаратов отмечена у 8 пациентов. Кроме того, наблюдались системные проявления в виде болезненности (у 1), отёчности (у 1), ограничения подвижности суставов кистей (у 1), нейропатии (у 1) и лихорадки (у 2). У 9 пациентов при окрашивании биоптатов кожи гематоксилином-эозином выявлено сочетание следующих гистологических особенностей УВ: лейкоцитоклазия (у 8), отложение фибрина (у 8), фибриноидный некроз (у 2), экстравазация эритроцитов (у 1), повреждение стенок сосудов (у 8).

У 2 пациентов с СГУВ уртикарные высыпания сопровождались жжением и болезненностью, ангиоотёками кистей рук и кожи лица; уртикарии разрешались спустя

24 часа, оставляя очаги гиперпигментации. У 1 пациента выявлен передний увеит, для которого было характерно вовлечение в процесс радужки и цилиарного тела, что сопровождалось болевыми ощущениями в глазу, затуманиванием зрения, светобоязнью и изменением цвета радужной оболочки. При гистологическом исследовании биоптатов кожи, наряду с лейкоцитоклазией у 2 пациентов, отмечены выраженный фибриноидный некроз с отложениями фибрина в стенке сосуда (у 2) и умеренное разрушение сосудистой стенки (у 2) (табл. 4).

Анализ клеточного инфильтрата в биоптатах кожи При ХСК нейтрофилы и эозинофилы отмечены в незначительном количестве, из них внутрисосудистые

Таблица 4. Данные, полученные при проведении гистологического исследования биоптатов кожи пациентов с уртикарными высыпаниями.

Table 4. Data obtained from a histological examination of skin biopsies of patients with urticarial rashes.

Пациенты, №	Лейкоцитоклазия	Экстравазация эритроцитов	Фибриноидный некроз	Внутрисосудистые отложения фибрина	Отёк эндотелиальных клеток	Экстатичные сосуды	Размытие границ сосудистой стенки	Отёк дермы	Количество внутрисосудистых нейтрофилов	Количество внутрисосудистых эозинофилов	Количество нейтрофилов в периваскулярном инфильтрате	Количество эозинофилов в периваскулярном инфильтрате	Количество дермальных нейтрофилов	Количество дермальных эозинофилов	Количество тучных клеток в дерме
Хроническая спонтанная крапивница															
1	0	0	0	0	1	3	0	3	1	0	0	1	1	0	3
2	0	0	0	1	3	2	0	2	0	0	1	1	0	0	1
3	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0	1	1	0	1	2
4	0	0	0	0	1	3	1	3	0	0	0	0	1	0	3
5	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0	0	0	0	0	1
6	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	2
7	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	3
8	0	1	0	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0
9	0	0	0	0	1	3	0	3	0	0	0	1	1	0	3
Уртикарный васкулит															
10	1	1	0	2	1	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1
11	3	0	3	3	1	3	1	3	1	1	1	1	2	3	2
12	3	0	3	3	3	3	3	3	2	0	1	1	3	1	1
13	3	0		3	3	3	3	3	2	1	2	3	3	1	1
14	3	0	0	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	1
15	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	3	0
16	1	0	0	1	1	2	1	1	1	1	1	0	2	1	1
17	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	2	3	1	0	1
18	1	1	0	0	1	1	1	2	0	2	1	2	1	1	1
Синдром гипокплементемического уртикарного васкулита															
19	1	0	3	3	1	1	1	2	3	1	3	1	3	3	1
20	3	0	1	3	1	2	1	3	1	0	3	1	3	3	1

нейтрофилы отмечены в 2 случаях, внутрисосудистые эозинофилы отсутствовали. В периваскулярном инфильтрате эозинофилы встречались несколько чаще (у 5), чем нейтрофилы (у 2). В дерме, напротив, нейтрофилы встречались чаще (у 5), чем эозинофилы (у 2).

В биоптатах кожи пациентов с УВ отмечены и нейтрофилы, и эозинофилы как в периваскулярном инфильтрате, так и в дерме. Внутри сосудов дермы нейтрофилы наблюдались в небольшом (у 4), умеренном (у 2) и значительном количестве (у 2), тогда как эозинофилы присутствовали внутри сосудов в небольшом (у 5) и умеренном (у 2) количестве. В периваскулярном инфильтрате нейтрофилы и эозинофилы также отмечены в небольшом (у 6), умеренном (у 2), значительном (у 1) и небольшом (у 3), умеренном (у 1) и значительном (у 4) количестве. В дерме нейтрофилы наблюдались в небольшом (у 3), умеренном (у 3) и значительном количестве (у 3), тогда как эозинофилы — в небольшом (у 5) и значительном (у 3) количестве.

У 2 пациентов с СГУВ наблюдался выраженный нейтрофильный клеточный инфильтрат: нейтрофилы в значительном количестве присутствовали внутри сосудов (у 1) и периваскулярном инфильтрате (у 2), в то время как эозинофилы внутри сосудов и периваскулярном инфильтрате (были отмечены в небольших количествах (у 1 и 2 пациентов соответственно). Однако в дерме и нейтрофилы, и эозинофилы визуализировались в значительном количестве (у 2).

Анализ количества тучных клеток дермы. При окрашивании толуидиновым синим тучные клетки в дерме выявлены у 18 пациентов с хроническими уртикарными высыпаниями. У пациентов с ХСК тучные клетки наблюдались в небольшом (у 2), умеренном (у 2) и значительном (у 4) количестве, в то время как у пациентов с УВ количество тучных клеток было небольшое (у 7) и умеренное (у 1).

Терапия. Обращает внимание резистентность к повышенным дозам неседативных антигистаминных препаратов (отсутствие эффекта от двукратной и четырёхкратной дозы антигистаминных препаратов) у 4 из 9 пациентов с ХСК, 8 из 9 пациентов с УВ и у всех пациентов с СГУВ, в связи с чем 6 пациентам проводили терапию биологическим препаратом омализумаб. У 8 пациентов применяли глюкокортикостероиды, в одном случае — в комбинации с дапсоном.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В данном исследовании представлены результаты собственных наблюдений и анализ клинических и гистологических особенностей пациентов с различными

заболеваниями, сопровождающимися уртикарными высыпаниями (ХСК, УВ, СГУВ). Полученные результаты характеризуют клинический опыт работы врачей различных специальностей, включая дерматологов, аллергологов-иммунологов и ревматологов.

Установлено, что ХСК клинически отличалась меньшей длительностью заболевания, меньшим временем существования отдельных элементов. Стандартные или повышенные дозы антигистаминных препаратов оказались эффективными у 5 из 9 пациентов с ХСК. Кроме того, у пациентов с ХСК присутствовали и атипичные признаки высыпаний, что свидетельствует о переходной группе между ХСК и УВ.

У пациентов с УВ и СГУВ гораздо чаще наблюдались клинические особенности в виде большей продолжительности существования волдырей, ощущения жжения и болезненности, остаточной гиперпигментации, а также резистентность к терапии антигистаминными препаратами. При проведении гистологического исследования основными гистологическими особенностями для УВ были лейкоцитоклазия, отложения фибрина и повреждение сосудистых стенок с отложением фибрина, редко визуализировался фибриноидный некроз, который в сочетании с вышеперечисленными признаками присутствовал только у 2 пациентов с СГУВ.

Периваскулярная и дермальная нейтрофильная инфильтрация при ХСК была незначительной, при УВ — умеренной, при СГУВ — выраженной. Напротив, тучные клетки в умеренных и значительных количествах гораздо чаще встречались при ХСК и в незначительных количествах — при УВ и СГУВ.

Обсуждение основного результата исследования

Дифференциальная диагностика уртикарных высыпаний представляет интерес для врачей и исследователей различных специальностей и даёт представление о клинико-гистологических характеристиках пациентов с уртикарными высыпаниями. Полученные данные суммируют междисциплинарный клинический опыт работы трёх учреждений с пациентами с хроническими уртикарными высыпаниями, что имеет важное значение для клинической практики врачей дерматологов, аллергологов-иммунологов, ревматологов и патологоанатомов.

Согласно результатам нашего исследования, клиническими отличиями заболеваний, которые сопровождаются поражением сосудов (УВ и СГУВ), были длительность существования уртикарных высыпаний, наличие жжения и болезненности, резидуальных явлений и системных проявлений в виде лихорадки, артралгии, нейропатии, что соответствует результатам недавно проведённого международного проспективного исследования [13]. Обращает внимание, что резистентность к терапии антигистаминными препаратами, по результатам нашего исследования, присутствовала у 8 из 9 пациентов с установленным

УВ и у всех пациентов с СГУВ. Однако ввиду показаний для взятия биопсии только пациентам с атипичными уртикарными высыпаниями пациенты в группе ХСК в нашем исследовании могут быть отнесены к переходной форме между ХСК и УВ, описанной ранее R.R. Jones и соавт. [14].

Гистологические критерии дифференциальной диагностики широко изучаются на протяжении последних десятилетий. На основании статистического анализа учёными из клиники Шарите (Берлин, Германия) были выделены три наиболее значимых критерия дифференциации, такие как лейкоклазия, экстравазация эритроцитов и фибриноидный некроз и/или отложение фибрина в сосудистой стенке [15], что согласуется с результатами нашего исследования. Однако экстравазация эритроцитов описана и у пациентов с ХСК, что может быть обусловлено травматизацией микрососудов при проведении биопсии кожи.

В дополнение к основным гистологическим критериям представляет интерес изучение клеточного инфильтрата. В литературе описаны корреляции с эозинофильным инфильтратом и клиническими показателями большей степени тяжести у пациентов с крапивницей [16], также существуют данные о наличии гемосидериновой гиперпигментации при периваскулярном и интерстициальном инфильтрате, состоящем из нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов, у пациентов с ХСК [17]. По нашим данным, у пациентов с ХСК визуализировался периваскулярный и интерстициальный инфильтрат из эозинофилов и нейтрофилов, что указывает на существование переходной группы, описанной в исследовании R.R. Jones и соавт. [14], с плотным периваскулярным инфильтратом, состоящим из мононуклеарных клеток со значительной примесью нейтрофилов и эозинофилов, и минимальной лейкоцитоклазией при отсутствии других признаков васкулита.

Результаты исследования Н. Vonpekoh и соавт. [18] показали менее выраженные нейтрофильные инфильтраты в образцах кожи при ХСК и выраженные — при синдроме Шницлера с формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек. По нашим данным, при ХСК также возможна нейтрофильная инфильтрация как периваскулярно, так и в дерме, однако данные изменения более выражены при УВ и СГУВ.

Обращают внимание данные, полученные при подсчёте тучных клеток, которые играют ключевую роль в формировании уртикарных высыпаний. Большое количество тучных клеток было более характерным для пациентов с ХСК, однако у 2 пациентов они отсутствовали. Это может быть связано с процессом дегрануляции, в связи с чем требуются дополнительные окрашивания с помощью специальных красителей и иммуногистохимическое исследование. К примеру, иммуногистохимический анализ в проведённом ранее исследовании показал трёхкратное увеличение тучных клеток в образцах кожи пациентов с ХСК [19].

Клинико-гистологические корреляции важны для оптимизации дифференциальной диагностики заболеваний,

сопровождающихся уртикарными высыпаниями. Важным отличием заболеваний с поражением сосудов, с клинической стороны, являются резистентность к антигистаминной терапии в повышенных дозах, длительность существования высыпаний, резидуальные явления при их разрешении, субъективные ощущения жжения и болезненности, а также системные симптомы. Гистологические отличия включают лейкоклазию, отложение фибрина в сосудистой стенке и/или фибриноидный некроз, плотный периваскулярный и интерстициальный нейтрофильный и эозинофильный инфильтрат при уртикарных заболеваниях, сопровождающихся поражением микрососудов дермы (УВ, СГУВ). Вместе с тем остаётся нерешённым вопрос о стандартизации гистологических критериев, а также дополнительных критериях к показанию проведения гистологического исследования. В дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями, биопсия кожи имеет диагностическое значение у пациентов с атипичными характеристиками уртикарных высыпаний. Необходимость биопсии кожи у пациентов с ХСК при резистентности к терапии неседативными антигистаминными препаратами требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести включение в гистологический анализ пациентов с ХСК с атипичными уртикарными высыпаниями с учётом показаний к проведению гистологического исследования в клинической практике, в связи с чем представляется затруднительным оценить изменения в коже при типичных для ХСК высыпаниях. Кроме того, ограничением данного исследования являются применение полуколичественных шкал для оценки состава клеточного инфильтрата в биоптатах кожи и отсутствие оценки выраженности уртикарных высыпаний с помощью клинических индексов в ретроспективном материале. Вместе с тем полученные данные имеют ценность для клинической практики и дальнейших механистических исследований, учитывая многоцентровую и междисциплинарный характер исследования, а также включение редких нозологий в сравнительный анализ уртикарных высыпаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика хронических уртикарных высыпаний представляет важную междисциплинарную проблему, обусловленную гетерогенностью клинических и гистологических проявлений заболеваний. Тем не менее клиническими отличиями УВ являлись длительность существования уртикарных высыпаний, наличие жжения, болезненности и системных проявлений. Гистологическими находками, более характерными для УВ, были лейкоцитоклазия, отложение фибрина, плотный нейтрофильный инфильтрат, в то время как при ХСК

отсутствовала лейкоцитоклазия, редко визуализировались повреждённые сосуды и отложение фибрина; нейтрофилы в периваскулярном инфильтрате присутствовали редко и в незначительном количестве, отмечено большее количество тучных клеток.

При гистологическом исследовании важным вопросом остаётся выбор общепринятых гистологических критериев, а также использование международных диагностических критериев для верификации диагноза редких уртикарных заболеваний, сопровождающихся повреждением стенки микрососудов кожи.

Перспективным направлением для дальнейших исследований в области заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями, являются изучение вклада эффекторных клеток в механизм формирования уртикарных высыпаний и повреждения сосудов, а также поиск новых биомаркеров для дифференциальной диагностики с использованием современных геномных и постгеномных технологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. 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).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fricke J., Ávila G., Keller T., et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 423-432. EDN: TVBISP doi: 10.1111/all.14037
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393-1414. EDN: YCCVNB doi: 10.1111/all.13397
3. Gonçalo M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 226-236. EDN: YLXKFV doi: 10.1111/bjd.19561
4. Natbony S.F., Phillips M.E., Elias J.M., et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1983. Vol. 71, N 2. P. 177-183. doi: 10.1016/0091-6749(83)90096-9
5. Peteiro C., Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases // *Am J Dermatopathol*. 1989. Vol. 11, N 6. P. 528-533. doi: 10.1097/00000372-198912000-00003
6. Tosoni C., Lodi-Rizzini F., Cinquini M., et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: A retrospective study of 47 patients // *Clin Exp Dermatol*. 2009. Vol. 34, N 2. P. 166-170. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02891.x
7. García-García B., Aubán-Pariente J., Munguía-Calzada P., et al. Development of a clinical-dermoscopic model for the diagnosis of urticarial vasculitis // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 6092. EDN: HTKXZS doi: 10.1038/s41598-020-63146-w
8. Schwartz H.R., McDuffie F.C., Black L.F., et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: Association with chronic obstructive pulmonary disease // *Mayo Clin Proc*. 1982. Vol. 57, N 4. P. 231-238.
9. Данильчева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., и др. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, № 5. С. 47-62. EDN: FDZOIW
10. Олисова О.Ю., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных васкулитами, ограниченными кожей. Москва, 2015. 21 с. EDN: YQEIGJ
11. Wakhlu A., Agarwal V., Saraswat A., Lachmann H. Muckle-Wells syndrome: A rare hereditary cryopyrin-associated periodic

Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Ю. Олисова, Е.Ю. Борзова — разработка протокола исследования; Е.Ю. Борзова, К.С. Теплякова — написание текста статьи; В.А. Смольяникова — анализ гистологических препаратов, доработка текста статьи; Н.М. Кашаканова, А.В. Ершов, Д.В. Анджелова — доработка текста статьи; С.О. Салугина, А.В. Торгашина, Д.С. Фомина, Е.В. Ковалькова — отбор пациентов для исследования, доработка статьи; Н.В. Жарков — подготовка гистологических образцов; А.В. Филатов — фотодокументирование гистологических образцов; О.Ю. Олисова, Е.Ю. Борзова, К.С. Теплякова — анализ данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. 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. O.Yu. Olishova, E.Yu. Borzova — development of the study protocol; E.Yu. Borzova, K.S. Tepliyakova — writing a manuscript; V.A. Smolyannikova — analysis of histological samples, revision of the manuscript; N.M. Kashakanova, A.V. Ershov, D.V. Andzhelova — revision of the manuscript; S.O. Salugina, A.V. Torgashina, D.S. Fomina, E.V. Kovalkova — recruitment of patients, revision of the manuscript; N.V. Zharkov — preparation of histological samples; A.V. Filatov — photo documentation of histological samples; O.Yu. Olishova, E.Yu. Borzova, K.S. Tepliyakova — data analysis.

syndrome // *Int J Rheum Dis*. 2017. Vol. 20, N 11. P. 1873-1875. doi: 10.1111/1756-185X.12710

12. Салугина С.О., Городецкий В.Р., Федоров Е.С., и др. Синдром Шнитцлера: обзор литературы, собственное наблюдение, опыт лечения ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. С. 111-115. EDN: ZWOSSH doi: 10.17116/terarkh20178911111-115

13. Bonnekoh H., Jelden-Thurm J., Allenova A., et al. Urticarial vasculitis differs from chronic spontaneous urticaria in time to diagnosis, clinical presentation, and need for anti-inflammatory treatment: An International Prospective UCARE Study // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Vol. 11, N 9. P. 2900-2910.e21. doi: 10.1016/j.jaip.2023.06.030

14. Jones R.R., Bhogal B., Dash A., Schifferli J. Urticaria and vasculitis: A continuum of histological and immunopathological changes // *Br J Dermatol*. 1983. Vol. 108, N 6. P. 695-703. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb01082.x

15. Puhl V., Bonnekoh H., Scheffel J., et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spon-

taneous urticaria // *Clin Transl Allergy*. 2021. Vol. 11, N 2. P. e12031. doi: 10.1002/ctt2.12031

16. Marques R.Z., Criado R.F., Machado C.F., et al. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture // *An Bras Dermatol*. 2016. Vol. 91, N 6. P. 760-763. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165066

17. Batista M., Calado R., Gil F., et al. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals // *J Cutan Pathol*. 2021. Vol. 48, N 8. P. 1020-1026. doi: 10.1111/cup.13985

18. Bonnekoh H., Scheffel J., Wu J., et al. Skin and systemic inflammation in Schnitzler's syndrome are associated with neutrophil extracellular trap formation // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 546. doi: 10.3389/fimmu.2019.00546

19. Kay A.B., Ying S., Ardelean E., et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin // *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 171, N 3. P. 505-511. doi: 10.1111/bjd.12991

REFERENCES

1. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432. EDN: TVBISP doi: 10.1111/all.14037

2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414. EDN: YCCVNB doi: 10.1111/all.13397

3. Gonçalves M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-236. EDN: YLXKFV doi: 10.1111/bjd.19561

4. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(2):177-183. doi: 10.1016/0091-6749(83)90096-9

5. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol*. 1989;11(6):528-533. doi: 10.1097/00000372-198912000-00003

6. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: A retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(2):166-170. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02891.x

7. García-García B, Aubán-Pariente J, Munguía-Calzada P, et al. Development of a clinical-dermoscopic model for the diagnosis of urticarial vasculitis. *Sci Rep*. 2020;10(1):6092. EDN: HTKXZS doi: 10.1038/s41598-020-63146-w

8. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(4):231-238.

9. Danilicheva IV, Ilna NI, Luss LV, et al. Federal clinical recommendations. Urticaria. Updated, 2018. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(5):47-62. EDN: FDZOIW

10. Ollisova OY, Karamova AE, Znamenskaya LF, et al. *Federal clinical recommendations for the management of patients with skin-restricted vasculitis*. Moscow; 2015. 21 p. (In Russ). EDN: YQEIGJ

11. Wakhlu A, Agarwal V, Saraswat A, Lachmann H. Muckle-

Wells syndrome: A rare hereditary cryopyrin-associated periodic syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(11):1873-1875. doi: 10.1111/1756-185X.12710

12. Salugina SO, Gorodetsky VR, Fedorov ES, et al. Schnitzler syndrome: A review of literature, the authors' observation, and experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab. *Ther Arch*. 2017;89(11):111-115. EDN: ZWOSSH doi: 10.17116/terarkh20178911111-115

13. Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Allenova A, et al. Urticarial vasculitis differs from chronic spontaneous urticaria in time to diagnosis, clinical presentation, and need for anti-inflammatory treatment: An International Prospective UCARE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2900-2910.e21. doi: 10.1016/j.jaip.2023.06.030

14. Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: A continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol*. 1983;108(6):695-703. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb01082.x

15. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(2):e12031. doi: 10.1002/ctt2.12031

16. Marques RZ, Criado RF, Machado CF, et al. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):760-763. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165066

17. Batista M, Calado R, Gil F, et al. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol*. 2021;48(8):1020-1026. doi: 10.1111/cup.13985

18. Bonnekoh H, Scheffel J, Wu J, et al. Skin and systemic inflammation in Schnitzler's syndrome are associated with neutrophil extracellular trap formation. *Front Immunol*. 2019;10:546. doi: 10.3389/fimmu.2019.00546

19. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):505-511. doi: 10.1111/bjd.12991

ОБ АВТОРАХ*** Теплякова Ксения Сергеевна;**

адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1;
ORCID: 0000-0002-0428-5627;
eLibrary SPIN: 5983-9344;
e-mail: hvpvea@gmail.com

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Смоляникова Вера Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7759-5378;
eLibrary SPIN: 1953-6595;
e-mail: smva@bk.ru

Кашаканова Наталья Михайловна;
e-mail: kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru

Ершов Антон Валерьевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5758-8552;
eLibrary SPIN: 2059-3248;
e-mail: salavatprof@mail.ru

Анджелова Диана Владимировна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2102-2260;
eLibrary SPIN: 6789-7150;
e-mail: andgelova@mail.ru

Салугина Светлана Олеговна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3689-431X;
eLibrary SPIN: 8637-6638;
e-mail: pafon1@yandex.ru

Торгашина Анна Васильевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8099-2107;
eLibrary SPIN: 8777-2790;
e-mail: anna.torgashina@gmail.com

Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5083-6637;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

Филатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7190-1389;
eLibrary SPIN: 1033-7031;
e-mail: patholog@list.ru

Жарков Николай Владимирович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-7183-0456;
eLibrary SPIN: 8812-9731;
e-mail: nickzharkov@mail.ru

Ковалькова Елена Вячеславовна;
ORCID: 0000-0002-1212-3767;
eLibrary SPIN: 3078-0976;
e-mail: kovalkova@ya.ru

Борзова Елена Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1587-9137;
eLibrary SPIN: 4779-7664;
e-mail: eborzova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO*** Kseniya S. Teplyakova;**

address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-0428-5627;
eLibrary SPIN: 5983-9344;
e-mail: hvpvea@gmail.com

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding
member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Vera A. Smolyannikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-7759-5378;
eLibrary SPIN: 1953-6595;
e-mail: smva@bk.ru

Natalia M. Kashakanova;
e-mail: kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru

Anton V. Ershov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-5758-8552;
eLibrary SPIN: 2059-3248;
e-mail: salavatprof@mail.ru

Diana V. Andzhelova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-2102-2260;
eLibrary SPIN: 6789-7150;
e-mail: andgelova@mail.ru

Svetlana O. Salugina, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-3689-431X;
eLibrary SPIN: 8637-6638;
e-mail: pafon1@yandex.ru

Anna V. Torgashina, MD, Ph.D. of Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-8099-2107;
eLibrary SPIN: 8777-2790;
e-mail: anna.torgashina@gmail.com

Daria S. Fomina, MD, Ph.D. of Sci. (Med.), Associated Professor;
ORCID: 0000-0002-5083-6637;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

Andrey V. Filatov, MD, Ph.D. of Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-7190-1389;
eLibrary SPIN: 1033-7031;
e-mail: patholog@list.ru

Nikolay V. Zharkov, Ph.D. of Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0001-7183-0456;
eLibrary SPIN: 8812-9731;
e-mail: nickzharkov@mail.ru

Elena V. Kovalkova;
ORCID: 0000-0002-1212-3767;
eLibrary SPIN: 3078-0976;
e-mail: kovalkova@ya.ru

Elena Yu. Borzova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1587-9137;
eLibrary SPIN: 4779-7664;
e-mail: eborzova@gmail.com

