

А.Є. Богомолов

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Хронічна кропив'янка: сучасні погляди на питання класифікації, діагностики та алгоритми ведення пацієнтів з позицій доказової медицини

У статті розглянуто патогенез, сучасну класифікацію та діагностичний алгоритм хронічної кропив'янки. Зазначено, що хвороба має мультидисциплінарний характер та належить до найпоширеніших захворювань шкіри.

Близько 1,8 % серед дорослого та 0,1–0,3 % серед дитячого населення становить поширеність хронічної кропив'янки. Хвороба призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів.

З позицій доказової медицини подано три етапи фармакоterapiї захворювання. Серед антигістамінних лікарських засобів за рекомендаціями європейських науковців препаратом вибору є біластин, ефективність та безпечність терапевтичної дії якого доведена численними дослідженнями.

Ключові слова

Хронічна кропив'янка, патогенез, класифікація, лікування, біластин.

Згідно із сучасними уявленнями, терміном «кропив'янка» позначають групу шкірних захворювань, які характеризуються розвитком пухирців та/або ангіонабряку. Вона належить до 20 найпоширеніших хвороб шкіри. Має мультидисциплінарний характер, оскільки з нею в сучасних умовах реорганізації вітчизняної охорони здоров'я стикаються не лише алергологи і дерматологи, а й сімейні лікарі. Залежно від тривалості вияву симптомів виділяють дві форми кропив'янки: гостру (ГК) — до 6 тиж і хронічну (ХК) — понад 6 тиж (рис. 1).

Поширеність ГК в загальній популяції населення яскраво відображає той факт, що близько 15–20 % людей протягом життя стикаються з проявами кропив'янки. ГК частіше має алергійне (атопічне) походження. За даними клінічних досліджень, більш ніж у 50 % пацієнтів з атопічним дерматитом, алергійним ринітом або атопічною бронхіальною астмою має місце маніфестація ГК.

Поширеність ХК (епізодичні або щоденні епізоди уртикарної висипки тривалістю 6 тиж та більше) становить приблизно 1,8 % серед дорослого населення та 0,1–0,3 % серед дитячого.

Наявність кропив'янки спричиняє тривалу відсутність у школі і на роботі, оскільки тривалість ХК у дорослих у 52,8 % випадків становить 6–12 тиж, у 18,5 % випадків — 3–6 міс, у 9,4 % випадків — 7–12 міс, у 8,7 % випадків — 1–5 років, у 11,3 % — понад 5 років. Отже, у середньому тривалість захворювання складає 3–5 років (E. Toubi та співавт., 2004). У 50 % з тих, хто переніс це захворювання, може знову виникнути його загострення навіть після тривалої ремісії. Жінки хворіють на кропив'янку частіше за чоловіків, а діти — частіше за дорослих.

Значне зниження якості життя пацієнтів пов'язане із порушенням сну, вираженим свербіжем шкіри та психологічним відчуттям неповноцінності через виражений тривалий висип (G. Dias та співавт., 2016).

Патогенез

Припускають, що симптоми ХК насамперед пов'язані з активацією опасистих клітин (ОК) шкіри. Механізм, за яким ОК шкіри при кропив'янці виділяють гістамін та інші медіатори, тривалий час залишався загадкою для дослідників. Виявлення і характеристика «реагінових»

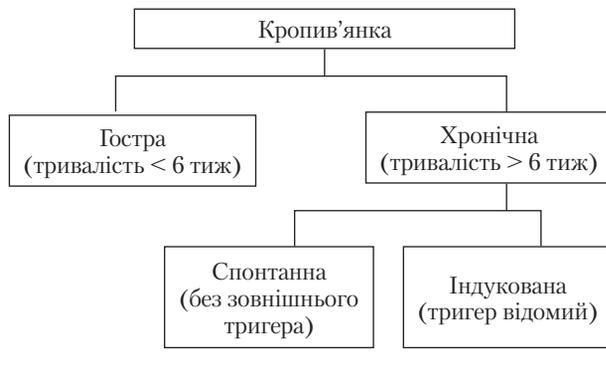


Рис. 1. Сучасна класифікація кропив'янки

IgE T. Ishizaka (T. Ishizaka та співавт., 1972) дали змогу пояснити розвиток гострої та епізодичної алергійної кропив'янки за реакцією негайного типу, яка супроводжується зв'язуванням IgE з ОК шкіри і специфічними алергенами з наступним вивільненням медіаторів.

Останніми роками з'явилися публікації, в яких припускають роль коагуляції крові в патофізіології захворювання (S.S. Saini, 2014; V.M. Vonakis, 2016). Відомо, що при активації каскаду згортання формуються вазоактивні речовини (тромбін), котрі спричиняють збільшення судинної проникності за рахунок стимуляції ендотелію. У пацієнтів з ХК виявлена активація каскаду коагуляції через дії тканинного фактора, який експресується еозинофілами, пов'язаними з інфільтративними шкірними висипаннями.

Опубліковано результати багатьох досліджень, які підтверджують роль автореактивних автоантитіл (анти-IgE і анти-FcεRIα) при аутоімунній кропив'янці. Вважають, що зв'язування цих функціональних автоантитіл з IgE або висококоафінними рецепторами IgE на ОК може призводити до дегрануляції останніх та виділення медіаторів.

У 2011 р. Bossi зі співавт. опублікували цікаві результати дослідження сироватки у пацієнтів з ХК. Вчені оцінили роль медіаторів здорових та ендотеліальних клітин у збільшенні проникності судинної стінки. Виявлено, що у багатьох пацієнтів дегрануляція ОК не пов'язана зі стимуляцією висококоафінних IgE-рецепторів і виникає за IgE- і IgG-непов'язаними механізмами. Це відкриває додаткові можливості для розуміння патогенезу ХК і виявлення нових чинників вивільнення гістаміну, особливо у хворих без автореактивних та циркулюючих автоантитіл.

Сучасна класифікація хронічної кропив'янки

Згідно із сучасними уявленнями виділяють спонтанну та індуковану форми ХК (табл. 1),

Таблиця 1. Класифікація хронічної кропив'янки

Форма та підтип	Причина
Спонтанна	Спонтанний викив пухирів, ангіоневротичний набряк чи те і інше впродовж понад 6 тиж, зумовлене відомими чи невідомими причинами
Індукована	Причинні чинники
Симптоматичний дермографізм	Механічний вплив або подразнення
Холодова	Холодні повітря/вода/вітер/їжа/предмети
Сповільнена від тиску	Вертикальний тиск (поява пухирів через 3–8 год після дії тиску)
Сонячна	Локальна дія тепла
Теплова	Ультрафіолетове і/чи видиме світло
Вібраційний ангіоневротичний набряк	Вібрація, наприклад, від пневматичного відбійного молотка
Холінергічна	Підвищення температури тіла
Контактна	Контакт з речовиною, яка спричиняє кропив'янку
Аквагенна	Вода

причому індукована форма залежно від причинного чинника має кілька підтипів.

Низку станів/синдромів/захворювань, які історично зараховували до групи захворювань ХК, через різні патогенетичні механізми було вилучено з різновидів ХК (плямисто-папульозний мастоцитоз, уртикарний васкуліт, синдроми Шніцлера та Веллса тощо).

Діагностичні алгоритми

Основний діагностичний пошук при ХК має бути спрямований на вирішення трьох основних завдань: 1) заперечення нозологій зі схожими симптомами (диференційна діагностика), 2) ідентифікація можливих тригерних чинників (не обов'язково алергенної природи), 3) оцінка симптомів, ступеня тяжкості, якості життя та контролю за симптомами захворювання.

Анамнез захворювання та обстеження пацієнта

Збір детального анамнезу у пацієнтів з ХК має значення не лише для встановлення точного діагнозу, а й для визначення можливого тригерного чинника з метою його елімінації на етапі лікування захворювання. При зборі анамнезу кропив'янки звертають увагу на частоту виникнення висипань, обставини їх виникнення, тригерні

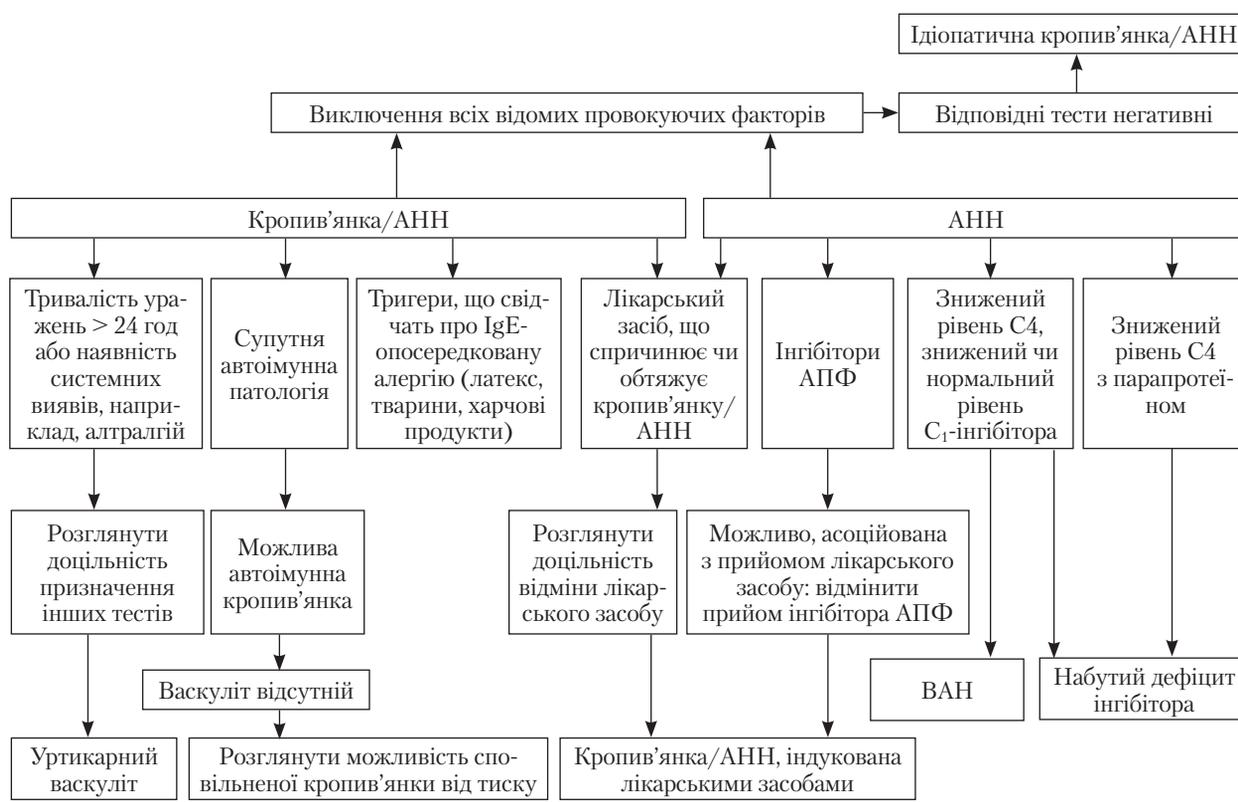


Рис. 2. Алгоритм обстеження пацієнтів з хронічною кропив'янкою/ангіоневротичним набряком згідно з рекомендаціями BSACI

АНН — ангіоневротичний набряк; АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент.

чинники, динаміку, характер загострень і їх тривалість. Опитування та обстеження пацієнта має надати інформацію щодо природи, локалізації і тривалості уражень, чи супроводжуються вони свербжем або болем. Для цього можна використовувати різні модифікації опитувальників пацієнтів з ХК (опитувальник Гросса тощо).

Важливе значення має детальний лікарський і сімейний анамнез, а також відповідь на терапію. Детальний анамнез захворювання часто дає змогу виявити тригерні чинники та обрати методи обстеження.

Запитання для встановлення алергійної природи захворювання Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI):

1. Чи можуть бути пов'язані симптоми з лікарськими засобами, які приймав пацієнт (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні препарати)?
2. Чи розвиваються симптоми упродовж 60 хв (найчастіше — впродовж 20 хв) після прийому певної їжі (окрім м'яса та ракоподібних (креветки))?
3. Чи розвиваються симптоми після вживання певної їжі (наприклад, пшениці) з наступним фізичним навантаженням?

4. Чи розвиваються симптоми після контакту з алергеном, до якого в пацієнта розвинулася сенсibiлізація (тварини, рослини, харчові продукти, латекс тощо)?

На рис. 2 наведено діагностичний алгоритм, розроблений згідно з рекомендаціями BSACI щодо лікування ХК та ангіоневротичного набряку.

На нашу думку, найбільш сучасним та практично орієнтованим є алгоритм діагностичного пошуку T. Zuberbier та співавт. У керівництві EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (Європейської академії алергології та клінічної імунології, робочої групи GA²LEN, Європейського дерматологічного форуму та Всесвітньої організації алергії), який модифікує схему та дозволяє окреслити чіткий маршрут пацієнта (рис. 3).

Обстеження пацієнта

Діагностика ґрунтується насамперед на клінічних виявах. Потреба в додаткових методах обстеження для виявлення першопричини визначається клінічною симптоматикою та відповіддю на антигістамінний препарат (АГП).

Через велику кількість пацієнтів з уртикарним висипом та підозрою на харчову алергію доцільно заперечити атопічний діатез за допомогою шкірних прик-тестів з аероалергенами та

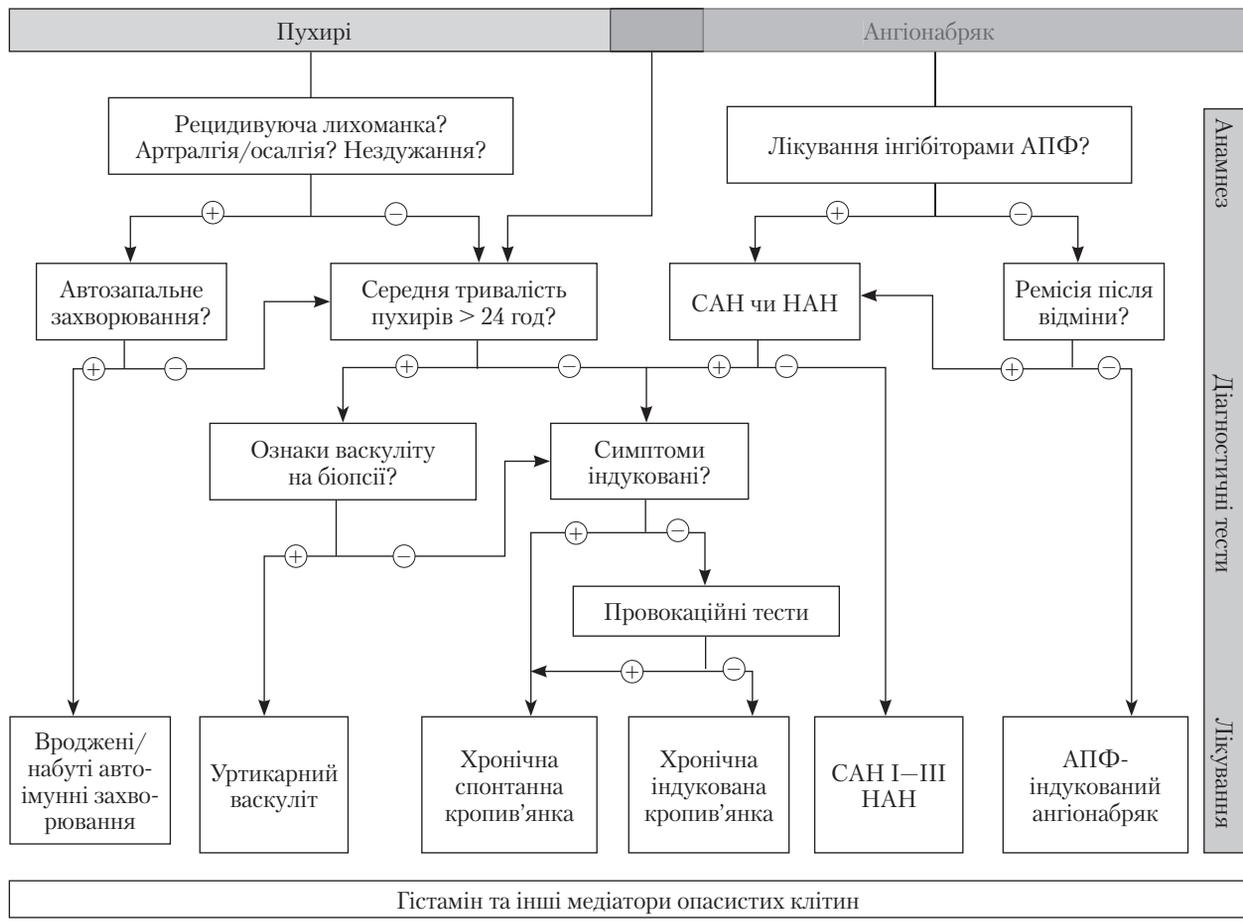


Рис. 3. Діагностичний алгоритм обстеження пацієнта за EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (2017)

підозрюваними харчовими продуктами. На думку BSACI, негативні результати дадуть змогу переконати пацієнтів у відсутності в них алергійної патології і можуть сприяти поліпшенню прихильності до тривалої антигістамінної терапії. Якщо виникнення кропив'янки пов'язують з навантаженням чи фізичними вправами, то доцільно визначити специфічні IgE для встановлення зв'язку з певними харчовими алергенами (наприклад, ω-5-гліадином або білком-переносником ліпідів).

Загальний аналіз крові. При паразитарних інфекціях, а також при реакціях, спричинених лікарськими засобами, гіпереозинофільному синдромі тощо може збільшуватися кількість еозинофілів. Підвищення рівня нейтрофілів може бути пов'язане з уртикарним васкулітом.

Загальний аналіз сечі. Дослідження на гематурію та протеїнурію може допомогти виявити інфекцію сечовивідних шляхів, а також залучення нирок при васкулітах.

Гострофазові показники. Підвищення ШОЕ і/або вмісту С-реактивного протеїну свідчить про наявність первинної системної патології,

такої як хронічні інфекції, васкуліти. Підвищення ШОЕ при нормальному рівні С-реактивного протеїну може вказувати на парапротеїнемію.

Дослідження функції щитоподібної залози та виявлення антитиреоїдних аутоантитіл. Наявність антитиреоїдних аутоантитіл асоціюється з ХК як у дорослих, так і в дітей і свідчить про аутоімунний її характер. Такі пацієнти часто мають еутиреоїдний стан, проте потребують моніторингу впродовж тривалого часу. Призначення тироксину не показано пацієнтам з еутиреоїдним станом з ХК і аутоімунним тиреоїдитом. Приблизно 20 % пацієнтів з ХК мають антитиреоїдні антитіла порівняно з 6 % у загальній популяції.

Дослідження комплементу. Недостатність С₁-інгібітора не пов'язана з кропив'янкою, тому наявність кропив'янки не є показанням для визначення його рівня.

Визначення рівня заліза та вітамінів у крові. За наявності клінічних показань може бути корисним визначення рівня сироваткового заліза та вітаміну В₁₂.

Імуноглобуліни. Зазвичай в осіб віком понад 40 років з ХК і системними симптомами, такими як загальна слабкість, підвищення температури тіла, поліартралгії, лімфаденопатії, лейкоцитоз, слід визначати сироваткові рівні імуноглобулінів, а методом електрофорезу — ІgM-парапротеїнів, який може вказувати на синдром Шніцлера.

Паразитологічні дослідження. Не встановлено чіткого зв'язку між паразитемією та ХК.

Провокаційні проби. Холодова кропив'янка може бути діагностована шляхом розміщення запакованого пластикового пакета з льодом на передпліччя на 10 хв (потім дати шкірі зігрітись).

Діагноз є сумнівним у разі виникнення дермографізму під час виконання шкірних прик-тестів і підтвердженим — у разі появи висипань упродовж 10 хв після легкого подряпування шкіри.

Пробу з водою у разі аквагенної кропив'янки можна проводити шляхом занурення частини тіла у воду з температурою 37 °С або прикладання мокрого рушника на кілька хвилин на найбільш уразливу ділянку шкіри.

Холінергічна кропив'янка виникає після виділення поту внаслідок спеки, емоційних переживань, фізичних навантажень. Її можна спровокувати за допомогою виконання фізичних вправ у жаркому приміщенні, хоча цей спосіб не застосовують у рутинній практиці.

Біопсія шкіри. Біопсія уражених ділянок шкіри показана у разі нетипової клінічної симптоматики або підозри на васкуліт. Установленню діагнозу допомагають наявність системних симптомів (підвищення температури тіла, артралгії або артрити), тривалість уражень понад 24 год, болісність при натисканні, петехії, пурпура або наявність плям на шкірі. Лінійні ушкодження свідчать про надмірне розчухування.

Шкірна проба з аутологічною сироваткою та реакція дегрануляції базофілів. Внутрішньошкірний тест з аутологічною сироваткою (ASST) — це внутрішньошкірне введення пацієнту його власної сироватки. Позитивна реакція у вигляді появи висипань та гіперемії свідчить про циркуляцію аутоантитіл до високоафінних ІgE-рецепторів ОК у пацієнтів з ХК. ASST погано переноситься дітьми молодшого віку у зв'язку з дискомфортом, пов'язаним з внутрішньошкірними ін'єкціями, які проводять без застосування кремів з анестетиками.

Ведення щоденника симптомів може бути корисним як дослідницький метод для встановлення частоти, тривалості та тяжкості епізодів кропив'янки (наприклад, за допомогою індексу активності (табл. 2)). Можна використовувати опитувальник якості життя пацієнтів, пов'язаної із захворюванням, або бальну оцінку симптомів.

Таблиця 2. **Індекс активності кропив'янки** (UAS7 (urticaria activity score 7))

Ознаки	Активність
Відсутні	Відсутня
Легкі (< 20 папул/добу)	Легка
Середні (21–50 папул/добу)	Середня
Інтенсивні (> 50 папул/добу або більше, зливні ділянки пухирів)	Інтенсивна

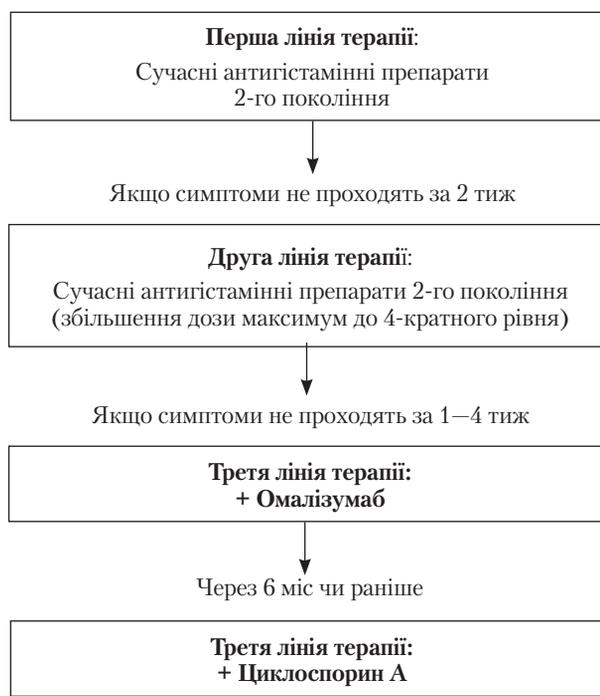


Рис. 4. **Алгоритм лікування згідно з оновленими рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV European Dermatology Forum (2017)**

Сучасні підходи до лікування хронічної кропив'янки з позицій доказової медицини

Лікування пацієнтів з ХК має бути комплексним та спрямованим на усунення тригерних чинників і симптомів захворювання, поліпшення якості життя.

Пацієнтам, у яких не вдалося виявити тригерний чинник, радять припинити пошуки зовнішніх причин. Якщо відповідний тригерний чинник встановлено, то пацієнтам надають чітку інструкцію зі стратегії його уникання. Наприклад, уникати дії холоду або тиску. Якщо пацієнт приймає лікарські засоби, асоційовані з ХК, наприклад, нестероїдні протизапальні препарати, то доцільно спробувати відмінити цей препарат принаймні на кілька тижнів. Лікування первинних інфекційних і злоякісних захворювань може сприяти полегшенню симптомів або

їх зникненню. Алкоголь може погіршити перебіг ХК через судинорозширювальний ефект.

Фармакотерапія

Загальна схема фармакотерапії ХК містить 3 етапи (рис. 4). Стартову терапію рекомендовано починати із сучасних неседативних АГП, за потреби, підвищуючи дозу (до 4 разів).

Омалізумаб є ефективним у лікуванні резистентних до іншої терапії випадків ХК і за стандартами належить до 3-ї лінії терапії хворих на кропив'янку. На відміну від лікування стійкої до лікарських засобів бронхіальної астми, при якій динаміку стану пацієнт може оцінити лише через 4–6 міс, після призначення омалізумабу зменшення вираженості свербіжів та інших виявів кропив'янки відбувається протягом 1 тиж після одноразового підшкірного введення препарату в дозі 150 або 300 мг. Омалізумаб також продемонстрував ефективність (за даними звітів про окремі випадки і невеликих серій спостережень) у лікуванні холінергічної, холодової, сонячної, теплової та уповільненої від тиску кропив'янки, симптоматичного дермографізму. Препарат виявився ефективним навіть у дозах від 150 до 300 мг на місяць і часто незалежно від рівня загального сироваткового IgE. Омалізумаб продемонстрував достатній рівень безпечності при застосуванні у хворих на кропив'янку.

Антагоністи рецепторів лейкотрієнів. Монтелукаст та інші представники цієї групи згідно з оновленими рекомендаціями з позицій доказової медицини вилучено зі складу препаратів 3-ї лінії терапії ХК.

Топічні стероїди, тривалі курси глюкокортикоїдів, H₂-гістаміноблокатори не рекомендовані для лікування ХК з позицій доказової медицини.

Вибір антигістамінного препарату. Досліджено велику кількість АГП для лікування ХК. В оновлених європейських рекомендаціях згадано найновіший АГП з доступних на ринку — біластин.

У дослідженні F. Nogak зі співавт. (2010) 75 пацієнтів провокували пилком протягом 6 год у перший день та 4 год — на другий. Біластин у дозі 20 мг, цетиризин у дозі 10 мг, фексофенадин у дозі 120 мг або плацебо використовували одноразово перорально через 2 год після початку провокації. Назальні симптоми за загальноприйнятою шкалою TSS (Total Score Symptomes) оцінено в усіх учасників у 1-й та на 2-й день. Біластин продемонстрував швидкий початок дії (вже протягом 1 год). Ефект зберігався понад 26 год. За цими параметрами біластин не поступався цетиризину та був значно кращим за фексофенадин. Безпечність біластину авторами дос-

лідження було оцінено як найкращу серед використаних ними АГП.

Дослідження T. Zuberbieg зі співавт. (2010) продемонструвало високу ефективність біластину щодо усунення симптомів хронічної ідіопатичної кропив'янки. Частота седативних та снодійних ефектів препарату статистично значущо не відрізнялася від аналогічних показників у групі пацієнтів, котрі отримували плацебо.

R. Antonijoaн зі співавт. досліджували ефективність біластину, дезлоратадину та рупатадину в боротьбі зі шкірною реакцією, індукованою внутрішньошкірним введенням гістаміну у 24 здорових добровольців віком від 18 до 40 років. Дослідження було рандомізованим подвійним сліпим плацебоконтрольованим. Учасники отримували одноразові дози біластину (20 мг), дезлоратадину (5 мг), рупатадину (10 мг) чи плацебо. Шкірні реакції (розмір плями та рівень гіперемії), спричинені ін'єкцією гістаміну (5 мкг), оцінювали до лікування (основне значення), а також через 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 та 24 год після обробки. Через 15 хв після ін'єкції площа ураженої поверхні шкіри та ступінь почервоіння визначали кількісно за допомогою Visitrak-системи. Відчуття свербіжів оцінювали з використанням 100-міліметрової візуально-аналогової шкали. За результатами цього дослідження, біластин найбільшою мірою зменшував розмір шкіряної плями, причому його ефект був значно більшим порівняно з таким дезлоратадину і рупатадину в інтервалі від 1 до 12 год (обидва $p < 0,001$). Рупатадин та дезлоратадин були кращими, ніж плацебо, без статистично значущих відмінностей між ними. Максимальне гальмування реакції відбувалося протягом перших 6 год (біластин — 83 %, дезлоратадин — 38 %, рупатадин — 37 %). Початок дії становив 1 год для біластину і 4 год для дезлоратадину та рупатадину. Біластин виявився значно кращим за дезлоратадин і рупатадин при оцінюванні ступеня гіперемії в інтервалі від 1 до 24 год (обидва $p < 0,001$) з початком дії на 30-й хвилині. Щодо усунення свербіжів біластин також виявився ефективнішим, ніж дезлоратадин (2–12 год; щонайменше, $p < 0,05$) та рупатадин (2–9 год; щонайменше, $p < 0,01$).

Багато досліджень було присвячено вивченню безпечності біластину. Вивчали седативний ефект цього АГП. J. Montoro зі співавт. (2011) за допомогою психомоторних тестів та суб'єктивної оцінки сонливості продемонстрували відсутність седативного ефекту у пацієнтів, котрі приймали біластин. Ця ж група авторів у 2013 р. досліджувала можливість АГП потенціювати седативну дію транквілізатора лоразепаму. Ви-

явилося, що біластин у дозі 20 мг/добу статистично значущо не змінював об'єктивний та суб'єктивний психомоторний стан пацієнтів, котрі приймали лоразепам як базисну терапію.

Ще одне цікаве дослідження було проведено групою італійських дослідників на чолі з Р. Рере (2015). Метою роботи було дослідити рівень психомоторних характеристик водіїв, котрі приймають біластин. У дослідженні взяли участь 18 осіб.

Оцінювали такі показники, як час реакції, здатність дотримуватися прямої лінії руху і тримати задану швидкість руху. Дослідники дійшли висновку, що біластин не знижує рівень уваги та швидкість реакцій, не впливає на характер керування на всіх вивчених швидкостях (50, 150, 250 км/год).

Таким чином, біластин повністю відповідає вимогам сучасних рекомендацій (ARIA, EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) до АГП першої лінії.

Зі списком літератури можна ознайомитися у редакції журналу

А.Е. Богомолов

Вінницький національний медичний університет імені Н.И. Пирогова

Хроническая крапивница: современные взгляды на вопросы классификации, диагностики и алгоритмы ведения пациентов с позиций доказательной медицины

В статье рассмотрены патогенез, современная классификация и диагностический алгоритм хронической крапивницы. Отмечено, что болезнь имеет мультидисциплинарный характер и относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи.

Около 1,8 % среди взрослого и 0,1–0,3 % среди детского населения составляет распространенность хронической крапивницы. Болезнь приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов.

С позиций доказательной медицины представлены три этапа фармакотерапии заболевания. Среди антигистаминных лекарственных средств по рекомендациям европейских ученых препаратом выбора является биластин, эффективность и безопасность терапевтического действия которого доказана многочисленными исследованиями.

Ключевые слова: хроническая крапивница, патогенез, лечение, биластин.

A.E. Bogomolov

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Chronic urticaria: modern approaches to classification, diagnostics and patients' management in terms of evidence-based medicine

The article deals with pathogenesis, modern classification and diagnostics for chronic urticaria. The disease is a multidisciplinary and the most spread skin disorder.

About 1.8 % among adults and 0.1–0.3 % children experienced urticaria. The disease causes significant worsening of life quality.

Regarding evidence-based medicine, we outline three stages of the disease pharmacotherapy. Bilastin is considered as an antihistamine medication of European doctors' choice. Numerous research have proved its efficacy and safety.

Key words: chronic urticarial, pathogenesis, treatment, bilastin. □

Дані про автора:

Богомолов Артемій Євгенович, к. мед. н., доц. кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
21037, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: art.bogomolov@gmail.com