

R.J. Powell<sup>1</sup>, S.C. Leech<sup>2</sup>, S. Till<sup>3</sup>, P.A.J. Huber<sup>4</sup>, S.M. Nasser<sup>5</sup>, A.T. Clark<sup>6</sup>

# Керівництво Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI) з лікування хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку

Дане керівництво з лікування пацієнтів з хронічною кропив'янкою (ХК)/ангіоневротичним набряком (АНН) призначено для лікарів, які займаються лікуванням алергійних захворювань. Слід відмітити, що пацієнти, які направляються в алергологічну клініку, часто мають клінічні прояви (наприклад, інтермітуючий гострий перебіг), що відрізняються від таких у пацієнтів, яких направляють у лікувальні установи іншого профілю; і як пацієнти, так і лікарі прагнуть виявити наявність алергійних захворювань.

При створенні рекомендацій здійснювався електронний пошук літературних даних в базах MEDLINE та EMBASE з використанням наступних пошукових слів: кропив'янка, ангіоедема, ангіоневротичний набряк, алергія, алергічний, антигістаміни, автоантитіла, автоімунний, гіпотиреоїдизм, IgE, парапротеїн, вагітність, грудне вигодовування, дитина, епідеміологія, менеджмент, психологія. Також використовувався ручний пошук в Кохранівській бібліотеці та даних Державної служби охорони здоров'я (NHS; National Health System).

Рівень доказовості рекомендацій наведено на час їх створення. Під час написання цих керівництв усі члени BSACI (British Society for Allergy & Clinical Immunology) проводили консультації за допомогою веб-системи, їхні коментарі та пропозиції детально розглядав комітет зі стандартів якості (the Standards of Care Committee; SOCC). Якщо доказів було недостатньо, експерти комітету приходили до консенсусу. Конфлікт інтересів реєструвався SOCC. Об'єктивність під час створення керівництв є безсумнівною.

## Ключові положення рекомендацій

- ХК/АНН традиційно визначаються як поява пухирів і/або ангіоедеми щодня або майже щодня впродовж понад 6 тиж. У дане керівництво також увійшли пацієнти з епізодичною гострою інтермітуючою

кропив'янкою/АНН тривалістю від декількох годин до декількох днів, що рецидивує через декілька місяців або років.

- Пухирі та ангіоедема зазвичай спостерігаються разом, але можуть виникати окремо.

- ХК уражає 2–3% населення (поширеність захворювання впродовж життя) і суттєво погіршує якість життя.

- Причини виникнення та ведення пацієнтів з ХК в дитячому та дорослому віці суттєво відрізняються.

- Діагностика ґрунтується в першу чергу на анамнезі захворювання. Обстеження призначається на основі даних анамнезу та клінічних проявів, але в ньому може не бути потреби.

- Лікування має охоплювати визначення та/або уникнення можливих тригерних факторів, навчання пацієнта та індивідуалізований план терапії (рівень доказовості D; РД D).

- Харчова алергія може бути виключена як причина ХК/АНН, якщо відсутній зв'язок у часі між її виникненням і певним харчовим тригером як при його вживанні в їжу, так і контакті з ним.

- Певні лікарські засоби можуть спричинювати чи обтяжувати перебіг ХК/АНН, тому необхідний детальний анамнез щодо їх вживання.

- Автоімунна ХК/АНН в дітей старшого віку та дорослих може виявлятися у майже 50% випадків і поєднуватися з іншими автоімунними захворюваннями, наприклад, тиреоїдитом.

- Автоімунна ХК та деякі випадки індукованої ХК можуть виявитись більш резистентними до терапії і потребувати пролонгованої терапії.

- Найпоширеніший тип АНН без пухирів є гістамінергічним.

- АНН без пухирів є провідним симптомом вродженого ангіоневротичного набряку (ВАН), який характеризується ураженням підшкірної клітковини,

<sup>1</sup> Department of Clinical Immunology and Allergy, Nottingham University, Nottingham, UK. <sup>2</sup> Department of Child Health, Kings College Hospital, London, UK.

<sup>3</sup> Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, Kings College London, London, UK. <sup>4</sup> BSACI, British Society for Allergy & Clinical Immunology, London, UK. <sup>5</sup> Department of Allergy & Clinical Immunology, Addenbrooke's NHS Trust, Cambridge, UK. <sup>6</sup> Department of Allergy, Addenbrookes NHS Trust, Cambridge, UK.

кишечнику та гортані. При I та II типах ВАН знижені рівні С4- і С1-інгібітора (функціональний чи/або антигенний).

- Інгібітори АПФ можуть спричинювати АНН без пухирів, що порушує функцію дихальних шляхів. Їх призначення слід відмінити в пацієнтів з АНН в анамнезі (РД С). Інгібітори АПФ протипоказані пацієнтам з АНН (з висипаннями чи без таких) в анамнезі.

- Фармакотерапія має починатись зі стандартних доз неседативних антигістамінних препаратів (АГП; РД А).

- Режим терапії може бути змінено відповідно до відповідей на лікування та побічних ефектів.

- У випадку тяжкої ХК/АНН може виникнути необхідність у збільшенні дози АГП (РД В). Слід віддавати перевагу збільшенню дози одного АГП, а не поєднанню декількох препаратів цієї групи.

- Якщо призначення АГП потребує вагітна, то застосовують найнижчі дози хлорфенаміну, цетиризину або лоратадину (РД Д).

- При грудному вигодовуванні призначають найнижчі дози цетиризину або лоратадину. Бажано уникати застосування хлорфенаміну в період лактації (РД С).

### Визначення

ХК/АНН визначаються як наявність пухирів і/або ангіоедеми впродовж щонайменше 6 тиж [1, 2]. Гостра кропив'янка – поява пухирів, що тривають до 6 тиж, – надалі не розглядатиметься в даних рекомендаціях. Проте ми включили пацієнтів з епізодичною гострою інтермітуючою кропив'янкою/АНН тривалістю від декількох годин до декількох днів, що рецидивує через декілька місяців або років. Хоча ХК/АНН рідко призводять до станів, що загрожують життю, вони завдають значних страждань та дискомфорту і суттєво погіршують якість життя пацієнтів [3–5]. На жаль, цей виснажливий стан часто лишається недооціненим. В таблиці 1 наведена термінологія, що стосується кропив'янки та застосовується в даних керівництвах.

Кропив'янка (уртикарні висипання, уртикарії) характеризується появою червоних (спочатку з блідим

центром) висипань, що виступають над поверхнею шкіри, супроводжуються свербіжем, розвиваються внаслідок розширення судин, посиленого притоку крові та підвищеної проникності судинної стінки. Висипання можуть бути різного розміру (від декількох міліметрів до розміру долоні), поодинокими або численними. Основний механізм їх виникнення – активація опасистих клітин з вивільненням гістаміну (та інших медіаторів запалення). Це, в свою чергу, призводить до появи виступаючих поверхневих еритематозних висипань, які супроводжуються інтенсивним свербіжем.

Ангіоедема (набряк тканин) є результатом підвищеної проникності судинної стінки, часто спостерігається в ділянці обличчя, ротоглотки, геніталій, рідше вражає травний тракт. Ці набряки частіше супроводжуються болем, ніж свербіжем. Висипання зачіпають поверхневі шари шкіри (сосочковий шар), тоді як ангіоедема може вражати підслизовий шар, сітчастий шар дерми та підшкірну клітковину. Висипання та ангіоедема можуть спостерігатись як разом, так і окремо. Характерним є раптова поява елементів висипань та розрешення впродовж 24 год. Ангіоедема може зберігатись упродовж декількох днів.

Наявність функціональних антитіл свідчить про автоімунний характер процесу. При найпоширенішій формі кропив'янки (ХІК) постійною є активація опасистих клітин, але точні механізми її розвитку до кінця не відомі. Функціональні автоантитіла проти високоафінних рецепторів IgE (FcεR1) виявляють у 30–40% пацієнтів з ХК, що є свідченням автоімунного характеру патології (ХАК) [6–8].

### Кропив'янка та АНН у дорослих

#### Поширеність

Ризик захворіти впродовж життя на якусь форму кропив'янки становить 8,8%; ХК розвивається в 30–45% з цих випадків [8–10].

#### Клінічна класифікація

Кропив'янка самостійно розвивається близько в 50% випадків, разом з АНН – 40%, АНН без кропив'янки – 10% [11, 12]. Проте дослідження Sabroe et al. [13] виявили значно більшу частоту (85%) кропив'янки з АНН. У таблиці 2 наведено клінічну класифікацію ХК/АНН.

#### Етіологія

Оптимальне лікування гострої та хронічної інтермітуючої кропив'янки залежить від вичерпного розуміння клінічних проявів, етіології, тригерів та обтяжуючих факторів. Пацієнтів з ХК часто направляють до алерголога як таких, що, можливо, мають харчову алергію, аби з'ясувати, на що саме в них алергія. Харчова алергія дуже рідко може бути причиною ХК і зазвичай виключається на основі даних анамнезу. Найчастіше тригерами/обтяжуючими факторами при загостреннях ХК є вірусна інфекція [14] та психологічні фактори [15]. Етіологічна класифікація ХК/АНН наведена в таблиці 3.

#### Патогенез

Центральною ефекторною клітиною є дермальні/підслизові опасисті клітини, які під час дегрануляції

Термін	Скорочення	Визначення
Хронічна кропив'янка	ХК	Охоплює ХІК і ХАК
Хронічна спонтанна кропив'янка (найчастіше має назву хронічної ідіопатичної кропив'янки; ХІК)	ХІК	Не пов'язана з утворенням автоантитіл
Хронічна автоімунна кропив'янка	ХАК	Асоційована з утворенням антитіл до IgE/IgE-рецепторів
Вроджений ангіоневротичний набряк	ВАН	Зазвичай пов'язаний з недостатністю С1-інгібітора

Таблиця 2

Клінічна класифікація ХК/АНН		
Назва	Тип	Пускові фактори
Ідіопатична кропив'янка	Ідіопатична	Стрес, інфекції, лікарські засоби (наприклад, НПЗП)
Автоімунна кропив'янка	Автоімунний	Невідомі
Індукована кропив'янка	Аквагенна Холінергічна Холодова Сповільненого типу від тиску Дермографічна Фізичного навантаження Теплова Сонячна Вібраційна	Контакт з холодною чи гарячою водою Фізичні навантаження, емоції Плавання в холодній воді, холодний вітер Сидіння, лежання, тісний одяг Незначні травми Фізичні вправи Гаряча ванна, душ Сонячне опромінення Робота з пристроями, що створюють вібрацію
АНН без висипань	Ідіопатичний Недостатність С1-інгібітора Недостатність С1-інгібітора, обумовлена парапротеїнемією Зумовлений лікарськими засобами	Стрес, інфекції, лікарські засоби (наприклад, НПЗП) Травми, хірургічні втручання, стрес, інфекції Травми, хірургічні втручання, стрес, інфекції Інгібітори АПФ, естрогени, антипсихотичні препарати, статини, НПЗП
Васкуліти*	Уртикарні васкуліти	Інфекція (вірус гепатиту В/С, стрептокок), лікарські засоби (пеніциліни, алопуринол, хінолони або карбамазепін, автоімунні захворювання, парапротеїнемія, злоякісні новоутворення)
Рідкісні синдроми*	Кріопірин-асоційований періодичний синдром (CAPS), синдром Шніцлера	Холод

Примітка: \*васкуліти і рідкісні синдроми – стани, з якими проводять диференційну діагностику ХК/ангіоедеми.

вивільнюють вазоактивні медіатори, такі як гістамін, основний медіатор кропив'янки та АНН. Потім вивільнюються цитокини, хемокини та похідні фосфоліпідів мембран (простагландини та лейкотрієни), зумовлюючи як ранню, так і пізню фазу відповіді, що супроводжується виходом рідини з судинного русла.

Тоді як компонент, обумовлений медіаторами опасистих клітин, легко виявляється клінічно (свербіж і висипання) і зазвичай добре відповідає на терапію АГП, ангіоедемі глибших шарів складніше дати кількісну оцінку, оскільки вона, ймовірно, зумовлена дещо іншими механізмами. Деякі прозапальні медіатори підвищують проникність мікроциркуляторного русла, призводячи до виходу плазми та формування набряку. Експерименти на тваринах показали, що деякі медіатори, наприклад LTВ4 і -С5а, спричинюють вихід плазми через нейтрофіл-залежні канали, що не потребує проходження нейтрофілів через ендотеліальний бар'єр: адгезія нейтрофілів до судинної стінки є достатньою для виходу плазми з судинного русла [16, 17]. Відповідно, АГП є менш ефективними щодо контролю ангіоедеми внаслідок їх неспроможності впливати на негістамін-опосередковані механізми.

За допомогою вивчення біоптатів ураженої шкіри як при ХІК, так і ХАК виявляють периваскулярні інфільтрати з CD4+-лімфоцитів, моноцитів і гранулоцитів (нейтрофілів, базофілів і еозинофілів). На відміну від цього у пацієнтів з уртикарними васкулітами (~1% випадків кропив'янки) спостерігають ураження дрібних судин з депозитами імуноглобулінів і комплементу [11].

Водночас у деяких пацієнтів з васкулітами виявляють мінімальні зміни у вигляді набряку ендотеліоцитів, діapedу еритроцитів і можливого каріорексису лейкоцитів.

**Автоімунна кропив'янка.** IgG-антитіла до  $\alpha$ -субодиниці IgE-рецептора опасистих клітин або рідше IgE-антитіла до IgE виявляють приблизно в третини пацієнтів з ХК [7, 18–20]. Дані антитіла є специфічними для цього захворювання. Дані досліджень дають можливість зробити висновок, що такі пацієнти мають тяжчий і триваліший перебіг захворювання [13]. Патогенез розглянуто в доповіді робочої групи ЕАССІ [21].

Водночас сироватки хворих з ХК здатні спричинювати дегрануляцію опасистих клітин через механізми, що опосередковані ні IgE, ні IgG, хоча точна природа цих гістамін-вивільнюючих факторів достеменно невідома [22]. Дані досліджень *in vitro* дають змогу припустити причетність активації комплементу класичним шляхом [23, 24].

**Васкуліти/імунокомплекс-асоційована кропив'янка.** Активация комплементу може опосередковувати та посилювати вивільнення гістаміну опасистими клітинами безпосередньо або через анафілотоксин С5а. Цей запальний шлях активується внаслідок взаємодії антигену з антитілом з утворенням імунних комплексів, як, наприклад, при гепатиті С [25–27], гепатиті В [28], ВЕВ-інфекції та, можливо, при паразитарних інвазіях.

**Індукована кропив'янка.** У пацієнтів з індукованою кропив'янкою тригерними факторами можуть бути тепло, холод, вода, тиск, вібрація, ультрафіолетове опромінення тощо. Спостерігається чіткий зв'язок між дією

Етіологічна класифікація ХК/АНН			
Етіологія	Механізм	Приклади	Лабораторні та інструментальні дані
Ідіопатична (40–50% випадків)	Невідомі		Зазвичай відсутні
Автоімунна	IgG-автоантитіла до опасистих клітин, IgE-рецептора або IgE, що зв'язуються з опасистими клітинами	Асоційований з автоімунним тиреоїдитом	АНА, тиреоїдні автоантитіла
Фізичні чинники	Вивільнення медіатора з опасистих клітин	Фізичні вправи, тепло, холод, тиск, вода, сонячне опромінення, сповільнена від тиску, вібраційна, дермографічна	Провокаційні тести з відповідними стимулами (кубик льоду, фізичні вправи). Кріоглобуліни
Індукована лікарськими засобами	Порушення обміну хініну, підвищення рівнів лейкотрієнів	Інгібітори АПФ (тільки ангіодема), НПЗП	Позитивна динаміка після відміни препарату, може бути сповільненою, через декілька тижнів або місяців
Інфекція	Активізація комплементу внаслідок утворення імунних комплексів	Паразитарні інфекції, ВЕБ, вірус гепатиту В і С, вірусні екзантеми	Серодіагностика в залежності від анамнезу захворювання
Алергія	IgE-опосередкована алергічна контактна кропив'янка	Латекс, тварини, трава, харчові продукти	Шкірні тести, визначення специфічних IgE
Недостатність C1-інгібітора: Генетична (I) Генетична (II)	Збільшення вироблення кініну Активізація комплементу, фібринолізу та системи коагуляції	ВАН I і II типу ВАН III типу	C4-, C1-інгібітор C4-, C1-інгібітор, може бути корисним визначення фактора XII
Набута	Зв'язування C1-інгібітора парапротеїном	Асоційована з парапротеїнемією	C4-, C1-інгібітор, парапротеїн в крові та сечі
Не IgE-опосередкована дегрануляція опасистих клітин	Не рецептор-опосередкована	Опіати, АКТГ	Позитивна динаміка після відміни препарату
Васкуліти	Васкуліти дрібних судин, депозиція імуноглобуліну і комплементу	Уртикарні васкуліти	ЗАК, ШОЕ, дослідження функції нирок, аналіз сечі, печінкові проби, антистрептолізин-О, серодіагностика гепатиту В і С, електрофорез імуноглобулінів, автоімунна панель, у тому числі АНА, АНЦА, С3, біопсія шкіри
Харчовий компонент (рідко)	Невідомо	Саліцилати, бензоати	Покращення при виключенні з раціону та повернення симптомів при повторному вживанні

**Примітки:** АНА – антинуклеарні антитіла, НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати, ВЕБ – вірус Епштейна–Барр, АКТГ – адренкортикотропний гормон, ЗАК – загальний аналіз крові, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, АНЦА – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла.

чинника і розвитком симптомів [29]. Висипання зазвичай виникають миттєво і зникають упродовж 1 год. Проте сповільнена кропив'янка від тиску розвивається дещо повільніше, і її симптоми зберігаються впродовж декількох годин або днів. Пацієнти з індукованою кропив'янкою можуть потребувати вищих доз АПП, а кропив'янка від тиску може виявитись рефрактерною до терапії.

**Можливі харчові тригери.** Симптоми ХК/АНН є неалергічними у більшості пацієнтів з ХІК і ХАК. Не дивлячись на це, пацієнти чи їх батьки часто шукають зв'язок між вживанням харчових продуктів чи харчових добавок упродовж останніх 24 год і виникненням

симптомів. Детальний анамнез захворювання дає змогу відкинути IgE-опосередковану харчову алергію як причину кропив'янки/АНН.

Для IgE-опосередкованої харчової алергії характерним є розвиток симптомів упродовж 1 год після вживання алергена, а не їх наявність упродовж всієї ночі чи першочергова поява рано вранці. Більше того, вони не тривають упродовж декількох днів. Крім того, кропив'янка та АНН, обумовлені IgE-опосередкованою харчовою алергією, рідко спостерігаються ізольовано, зазвичай супроводжуються додатковими симптомами, такими як свербіж і дискомфорт у ротоглотці, свистяче дихання (візинг), блювання, біль у животі.

Тому за відсутності тісного зв'язку в часі між виникненням симптомів і впливом специфічного харчового чинника аліментарним або контактним шляхом IgE-опосередкована харчова алергія може бути виключена.

Винятком є алергічні реакції на такі алергени як омега-5-гліадин, який міститься в пшениці, та білок-переносник ефірів холестерину в продуктах рослинного походження, які інколи можуть проявлятися у вигляді інтермітуючої ідіопатичної кропив'янки/анафілаксії, індукованої фізичним навантаженням. Фізичне навантаження часто виступає кофактором при реакціях на вказані алергени, і зв'язок у часі між вживанням цих алергенів і розвитком симптомів виявляється не відразу.

Алергія до ракоподібних може мати подібну симптоматику, проте у зв'язку з тим, що дані алергени вживаються в їжу рідше, зв'язок у часі між їх вживанням і появою симптомів встановити легше. Алергія до альфа-галактози, що міститься в червоному м'ясі, може спричинити відстрочену кропив'янку, проте цей стан вважається рідкісним на території Великобританії [30].

**Спес.** Кропив'янка та АНН можуть призводити до значного стресу і навпаки, стрес розглядають як тригерний фактор у розвитку кропив'янки або обтяженні її перебігу.

Хоча психологічний стрес сам по собі малоімовірно можна вважати тригерним фактором, значна частина пацієнтів з ХІК повідомляють про наявність певної стресової події, що передувала маніфестації захворювання [31], потенційна етіологічна роль емоційного дистресу, особливо життєвих потрясінь, припускалась упродовж тривалого часу [32]. Пацієнти з ХІК мають вищий рівень тривожності, депресій і соматоформних захворювань, таких як фіброміалгія; половина пацієнтів з ХІК мали певну форму зазначеної патології [33, 34].

Супутня психічна патологія суттєво посилює негативний вплив на якість життя пацієнтів [35]. У порівнянні з пацієнтами з АЗ, у хворих на ХІК виявляють тяжчу супутню патологію, більшу частоту емоційних потрясінь і вищий рівень стресу. Більше того, повідомлялось про зв'язок між посттравматичним стресом і ХІК [36]. Може розглядатись доцільність психотерапії як додаткового методу.

**Інші можливі чинники.** У багатьох пацієнтів не вдається виявити зовнішній чинник, що спричинив розвиток кропив'янки, певну роль інколи може відігравати інфекція. Наявні хронічні осередки інфекції – стоматогенний сепсис, синусити, інфекції сечовивідних шляхів, грибові ураження шкіри – мають бути сановані. Проте детальні обстеження з метою виявлення інфекції не показані. Хронічний кандидоз не є причиною ХК [37]. Є деякі докази причетності *Helicobacter pylori*, і його ерадикація може позитивно вплинути на перебіг ХК, проте рутинний скринінг на дану інфекцію не рекомендований [38, 39].

#### Механізми розвитку АНН без шкірних висипань

**Ангіоедема без шкірних висипань.** У пацієнтів з АНН без шкірних висипань має бути ретельно зібраний анамнез

з метою виявлення осіб, що застосовували інгібітори АПФ, та хворих з ВАН. НПЗП і антибіотики також можуть спричинювати АНН [40, 41]. Набуті форми недостатності С1-інгібітора можуть бути обумовлені сироватковими парапротеїнами, які можуть виступати як автоантитіло до С1-інгібітора. Утворення імунних комплексів між IgG та поверхневими антигенами пухлин може призводити до зв'язування комплекменту. При обстеженні зазвичай виявляють знижені рівні С4-компонента комплекменту та можуть виявляти низькі рівні С1-інгібітора.

**АНН, спричинений інгібіторами АПФ.** Частота АНН, асоційованого з прийомом інгібіторів АПФ, може сягати 0,68% [42]. Раніше вважали, що більшість його випадків розвивається впродовж перших тижнів після початку вживання даних препаратів, проте зараз визнано, що досить часто симптоми можуть з'являтися через тривалий проміжок часу (навіть через декілька років) після нормального початку їх прийому [42–44]. Механізм, що лежить в основі такого АНН, ймовірно пояснюється сповільненим метаболізмом брадикініну; цей самий механізм посилює ангіоедему при ВАН. Час від часу повідомляють про АНН, асоційований з прийомом блокаторів рецепторів ангіотензину, у зв'язку з цим їх призначення пацієнтам з АНН, обумовленим інгібіторами АПФ, є сумнівним але не протипоказане [45].

У пацієнтів зазвичай виявляють набряк язика, але також можуть уражатись губи, глотка, гортань, внутрішні органи. Є повідомлення про летальні випадки [46], тому відміна прийому інгібіторів АПФ є обов'язковою. Епізоди АНН можуть виникати впродовж декількох місяців після відміни препаратів, і це не заперечує причетності лікарських засобів до розвитку симптомів [45]. Особи афро-карибського походження мають підвищений ризик розвитку такого АНН. Оскільки інгібітори АПФ є менш ефективними в даних осіб, доцільно призначати їм антигіпертензивні препарати інших груп [42, 43, 47].

Для лікування зазвичай застосовують АГП, глюкокортикостероїди (ГКС) та адреналін, хоча їх ефективність лишається недоведеною. Можуть бути ефективними антагоністи брадикініну, наприклад ікатибант. Препарати проходять клінічні випробування і можуть виявитись корисними. Концентрат, що містить С1-інгібітор, не має переваг для застосування у пацієнтів з АНН, зумовленим прийомом інгібіторів АПФ. Постреєстраційні дослідження показують, що в більшості пацієнтів з підозрою на АНН, індукований інгібіторами АПФ, симптоми зникають або різко слабшають після відміни препарату. У пацієнтів, у яких симптоми не зникають упродовж декількох місяців після відміни препарату, імовірно, АНН пояснюється іншими причинами. Наразі не існує рутинних методів дослідження, які дають змогу встановити, чи відповідає пацієнт на відміну інгібітора АПФ. Інгібітори АПФ протипоказані пацієнтам з АНН в анамнезі, їм слід призначати антигіпертензивні засоби інших груп.

**ВАН.** АНН без висипань розвивається при ВАН і зазвичай уражує шкіру, гортань і кишечник. Слід ретельно збирати сімейний анамнез. ВАН можна розділити на три типи. Тип I і II спричинюються мутацією гена SERPING1 і супроводжуються кількісною (тип I) або функціональною (тип II) недостатністю C1-інгібітора. Тип III асоційований з мутацією фактора XII, при цьому рівні C1-інгібітора можуть залишатись нормальними або дещо зменшуватись. Ці мутації є маркерами посиленої продукції кінінів. Тип III частіше вражає жіночу стать і має в жінок тяжчий перебіг, можливо, у зв'язку з впливом естрогенів на розвиток ангіоедеми [48]. Повідомлялось про переваги прогестинової контрацепції в порівнянні з естроген-прогестиновою в жінок з III типом ВАН [49]. Усім жінкам з ВАН слід уникати призначення комбінованих оральних контрацептивів [50].

**Прогноз**

Щонайменше в 20% пацієнтів з тяжким перебігом ХК, що потребує госпіталізації, симптоми зберігаються упродовж 10 років після першої маніфестації. Ці дані корелюють з даними досліджень, опублікованими 10 років тому [51, 52]. Довша тривалість ХК корелює з тяжкістю клінічного перебігу, наявністю АНН та антитиреоїдних антитіл [53]. Позитивний результат тесту з аутологічною сироваткою корелює з тяжкістю клінічних симптомів, але не впливає на тривалість захворювання [7, 13].

**Діагностика**

**Анамнез захворювання та обстеження пацієнта.** Детальний анамнез кропив'янки та АНН має відображати їх частоту, обставини виникнення, тригерні

чинники, динаміку, характер загострень і їх тривалість. Опитування і обстеження пацієнта має надавати інформацію щодо природи, локалізації і тривалості уражень, а також чи супроводжуються вони свербіжем або болем. Знімки кропив'янки та АНН можуть бути корисними для підтвердження характеру уражень. Також важливим є детальний лікарський і сімейний анамнез, так само як і відповідь на терапію. Важливі пункти при зборі анамнезу наведені на панелі 1 і 2.

Детальний анамнез захворювання часто дає можливість виявити тригерні чинники та є основним для вибору подальших методів обстеження. На рисунку 1 наведено діагностичний алгоритм при ХК/АНН.

**Обстеження пацієнта**

Діагностика базується в першу чергу на клінічних проявах. Потреба в додаткових методах обстеження з метою виявлення першопричини визначається клінічною симптоматикою та відповіддю на АГП (див. табл. 3) [54].

**Алергічні методи дослідження.** Пацієнтів часто направляють у лікарню з переконанням, що причиною ХК є харчові продукти. Доцільним було б виключити атопічний діатез за допомогою шкірних прик-тестів (ШПТ) з аероалергенами та підозрюваними харчовими продуктами. Негативні результати дадуть змогу переконати пацієнтів у відсутності в них алергічної патології і можуть сприяти покращенню прихильності до тривалої антигістамінної терапії.

Якщо виникнення кропив'янки пов'язують з навантаженням чи фізичними вправами, може бути доцільним визначення певних специфічних IgE для встановлення зв'язку з певними харчовими алергенами (наприклад, ω-5-гліадин або білок-переносник ліпідів) [55]. У деяких

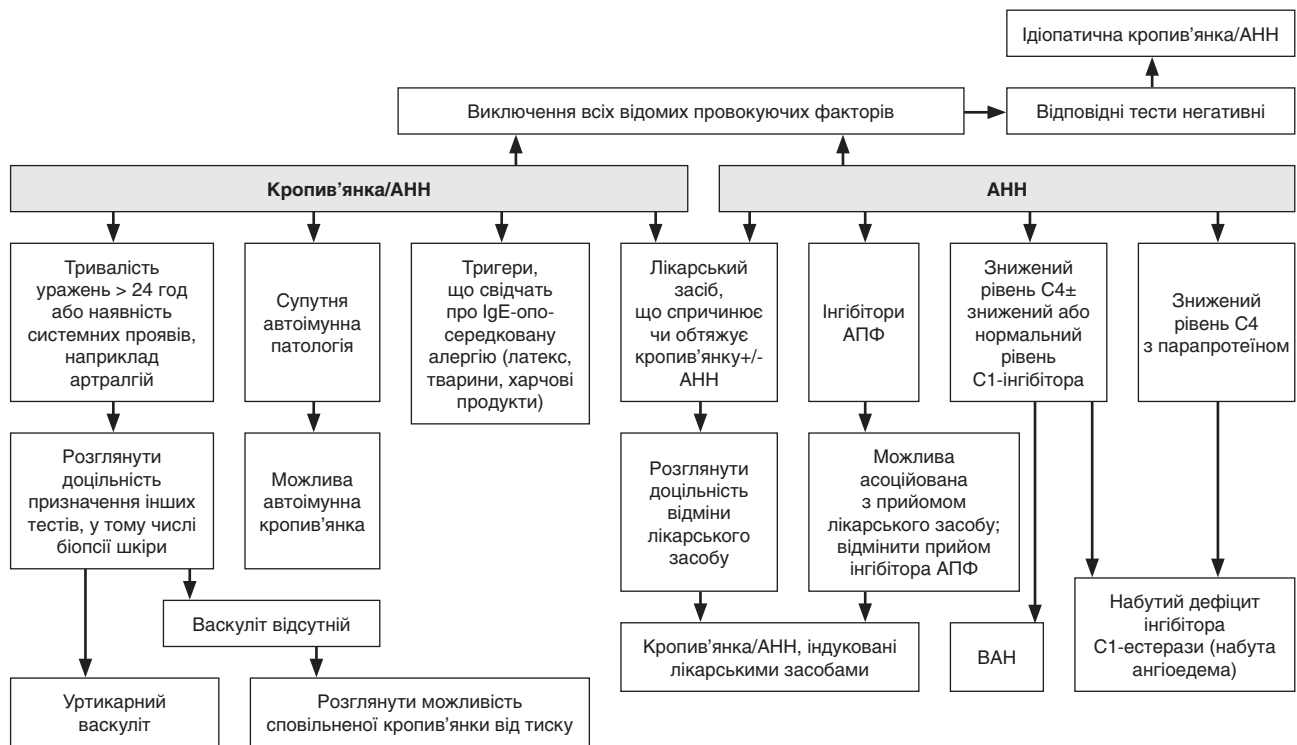


Рис. 1. Діагностичний алгоритм при ХК/АНН

регіонах Середземномор'я гіперчутливість до *Anisakis simplex* може бути пов'язана з вживанням сирі риби [56–58].

**Загальний аналіз крові.** При паразитарних інфекціях а також при реакціях, обумовлених лікарськими засобами, може збільшуватись кількість еозинофілів. Збільшення кількості нейтрофілів може бути пов'язане з уртикарними васкулітами.

#### Панель 1

##### Запитання для встановлення алергійної природи захворювання

- Чи можуть бути пов'язані симптоми з якими-небудь лікарськими засобами, які приймав пацієнт (інгібітори АПФ, аспірин, НПЗП)?
- Чи розвиваються симптоми упродовж 60 хв (найчастіше впродовж 20 хв) після прийому певної їжі (окрім м'яса та ракоподібних (креветки)?
- Чи розвиваються симптоми після вживання певної їжі (наприклад пшениці) з наступним фізичним навантаженням?
- Чи розвиваються симптоми після контакту з алергеном, до якого в пацієнта розвинулась сенсibiliзація (тварини, трава, харчові продукти, латекс тощо)?

#### Панель 2

##### Чи наявний васкуліт?

- Чи схильні епізоди кропив'янки/АНН до персистування більше ніж до нетривалого самовилікового перебігу?
- Чи перевищує тривалість уражень 24 год?
- Чи характеризуються ураження болісністю або свербіжем?
- Чи лишаються на шкірі залишкові петехіальні крововиливи, пурпура, гематоми?
- Чи має пацієнт які-небудь інші симптоми та ознаки первинного захворювання (лихоманка, значне порушення загального стану, болі в суглобах, підвищення артеріального тиску, кров або білок у сечі)?

**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 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 автоантитіл.** Наявність антитиреоїдних автоантитіл асоціюється з ХК як у дорослих, так і в дітей і свідчить про автоімунний її характер. Такі пацієнти часто мають еутиреоїдний стан, проте потребують моніторингу впродовж тривалого часу. Призначення тироксину не показане пацієнтам з еутиреоїдним станом з ХК і автоімунним тиреоїдитом [59]. Приблизно 20% пацієнтів з ХК мають антитиреоїдні антитіла [60–62] у порівнянні з 6% в загальній популяції [60].

**Дослідження комплекменту.** Недостатність С1-інгібітора не пов'язана з кропив'янкою, тому наявність кропив'янки не є показанням для визначення рівня С1-інгібітора. Початкове дослідження комплекменту у пацієнтів з АНН без висипань має охоплювати визначення рівнів С4- і С1-інгібітора. Рівень С4 виявляється зниженим у більшості випадків при I і II типі ВАН навіть у проміжках між загостреннями. Визначення функціональної активності С1-інгібітора показане в сумнівних випадках при обтяженому анамнезі та низькому рівні

С4- і нормальних рівнях С1-інгібітора [63]. Дослідження С3 і С4 проводять пацієнтам з підозрою на уртикарний васкуліт [53]; у разі зниження їх рівнів може бути корисним визначення анти-С1q-антитіл.

**Виявлення рівня заліза та вітамінів у крові.** За наявності клінічних показань може бути корисним виявлення рівнів сироваткового заліза [64] і вітаміну В<sub>12</sub> [65].

**Імуноглобуліни.** Зазвичай особам старше 40 років з ХК і системними симптомами, такими як загальна слабкість, підвищення температури тіла, поліартралгії, лімфаденопатії, лейкоцитоз, слід визначати сироваткові рівні імуноглобулінів, а також методом електрофорезу, для виявлення ІgM-парапротеїну, який може вказувати на синдром Шніцлера [66]. Виявлення криоглобулінів може асоціюватись з вторинною холодовою кропив'янкою (відбирають зразки згорнутої крові і транспортують у лабораторію за температури 37 °С).

Набутий АНН без кропив'янки може бути пов'язаний з В-клітинною лімфомаю, може бути показаний пошук парапротеїну.

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

**Провокаційні проби.** Холодова кропив'янка може бути діагностована шляхом розміщення запакованого пластикового пакета на передпліччя на 10 хв (потім дати шкірі зігрітись). Діагноз є сумнівним у разі виникнення дермографізму під час виконання ШПТ і підтвердженим – у разі появи висипань упродовж 10 хв після легкого подряпування шкіри. Проба з водою у разі аквагенної кропив'янки може проводитись шляхом занурення частини тіла в воду за температури 37 °С або прикладання мокрого рушника на декілька хвилин на найбільш уражену 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 у разі підозри васкуліту. Встановленню діагнозу допомагають наявність системних симптомів (підвищення температури тіла і артралгії або артрити), а також тривалість уражень понад 24 год, або якщо вони супроводжуються болісністю при натисканні, петехіями, пурпурою або лишають після себе плями на шкірі. Лінійні ушкодження свідчать про надмірне розчухування [11].

**Шкірна проба з аутологічною сироваткою та реакція дегрануляції базофілів.** Внутрішньошкірний тест з аутологічною сироваткою (ASST) являє собою внутрішньошкірне введення пацієнту його власної сироватки. Позитивна реакція у вигляді появи висипань та гіперемії свідчить про циркуляцію автоантитіл до високоафінних ІgE-рецепторів опасистих клітин у пацієнтів з ХК [67]. ASST погано переноситься дітьми молодшого віку у зв'язку з дискомфортом, пов'язаним з внутрішньошкірними ін'єкціями, що проводять без застосування кремів з анестетиками [18]. Значення

реакції дегрануляції базофілів (BRA) у веденні пацієнтів з ХК лишається нез'ясованим. Доступні методи оцінки аутоімунного компоненту при ХК (ASST і BRA) не є надійними помічниками щодо розуміння патогенезу ідіопатичної кропив'янки [68], тому лишаються переважно дослідницькими методами.

**Назальна ендоскопія.** Доцільність назальної ендоскопії може бути розглянута в пацієнтів з нез'ясованою обструкцією глотки, також вона може бути дуже корисною під час нападу, оскільки дає змогу візуалізувати гортань/глотку і встановити або виключити наявність АНН. Важливо диференціювати «набухання, припухлість або дискомфорт у горлі» з комом у горлі, гастроєзофагеальним рефлюксом і дисфункцією голосових зв'язок.

### Лікування у дорослих

**Стратегія уникнення.** Ведення щоденника симптомів може бути корисним як дослідницький метод для встановлення частоти, тривалості й тяжкості епізодів кропив'янки; можна використовувати опитувальник якості життя пацієнтів, пов'язаної з захворюванням/бальну оцінку симптомів [69, 70]. Пацієнтам, в яких не вдалося виявити відповідний тригерний чинник, радять припинити пошуки зовнішніх причин.

Якщо відповідний тригерний чинник встановлено (див. табл. 2), пацієнтам має бути надана чітка інструкція зі стратегії уникнення, наприклад уникати дії холоду або тиску. Якщо пацієнт приймає лікарські засоби, асоційовані з ХК або АНН, наприклад НПЗП, доцільно спробувати відмінити даний препарат принаймні на декілька тижнів. Інгібітори АПФ протипоказані при АНН незалежно від наявності висипань. Лікування первинних інфекційних і злоякісних захворювань може призвести до полегшення симптомів або їх зникнення. Алкоголь може погіршити перебіг ХК через його судинорозширювальний ефект [71].

**Контроль над симптомами.** У багатьох випадках лікування ХК направлене в першу чергу на контроль над симптомами, тому блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів лишаються основними терапевтичними засобами. АГП II покоління широко призначаються і добре переносяться, виявляючи мінімальний седативний ефект: багато з них призначають один раз на добу, що покращує прихильність до лікування (див. табл. 5).

Фармакокінетика препаратів характеризується швидким досягненням оптимальних рівнів у крові, це забезпечує швидке полегшення симптомів. Як початкова доза можуть призначатися 2 таблетки відповідного АГП, потім повертаються до дозування по 1 таблетці на добу. Дані досліджень застосування високих доз неседативних АГП демонструють ефективність доз, що в 4 рази перевищують загальноприйняті, при застосуванні левоцетиризину та дезлоратадину, зберігаючи при цьому позитивний профіль безпеки [72]. Після досягнення контролю щоденний прийом АГП [73] рекомендований більшості пацієнтів упродовж 3–6 міс. У пацієнтів з тривалим перебігом кропив'янки з АНН

тривалість лікування має становити 6 або навіть 12 міс з поступовою відміною препарату впродовж декількох тижнів. Якщо симптоми виникають нечасто, терапія може призначатись за потребою або навіть профілактично, наприклад перед подіями, коли поява симптомів була б вкрай недоречною (бізнес-презентації тощо). На рис. 2 наведено покроковий план лікування при ХК. Короткий курс ГКС може призначатись на будь-якому етапі у випадку тяжкого перебігу захворювання (наприклад преднізолон у добовій дозі до 40 мг упродовж 7 днів) [74].

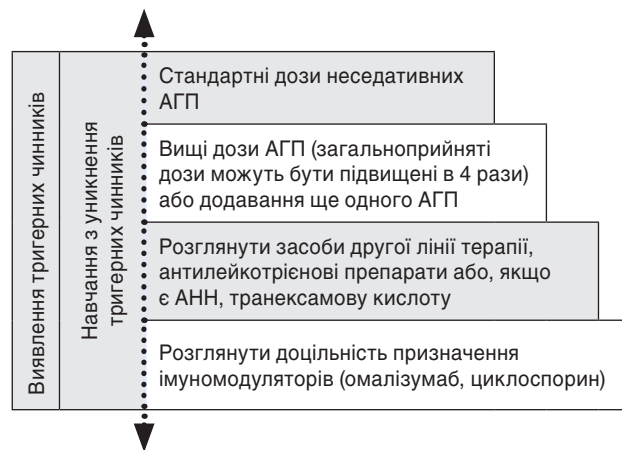
Для оцінки стану хворих можна застосовувати анкети, які заповнюють самі пацієнти [75].

### Стандартна терапія

**Вибір АГП.** Всі АГП ліцензовані для застосування при ХК, але тривалого застосування АГП I покоління, таких як хлорфенамін, слід уникати у зв'язку з їх седативною дією та впливом на психомоторну функцію. Такі ефекти є значно меншими в АГП II покоління, але все одно можуть виявлятися. Хоча призначення седативних АГП може бути корисним у деяких випадках, наприклад на ніч, тривалий період напіврозпаду гідроксизину може спричинити денну сонливість [76]. Додаткові протизапальні ефекти деяких АГП, як повідомляють виробники, можуть бути корисними при лікуванні ХК, проте їх вплив на клінічну практику не визначався [77]. У табл. 4 наведено перелік АГП, показаних для застосування при ХК.

Ефективність різних АГП в зменшенні інтенсивності висипань та гіперемії не корелює з клінічною відповіддю, і тому не може сама по собі слугувати для прогнозування чи порівняння відповіді на терапію при ХК [78–80].

Відсутність прямих порівняльних досліджень обмежує стратифікацію ефективності. Відповідь пацієнтів на терапію і побічні ефекти АГП можуть бути різними, тому виділити якийсь певний АГП не можна.



**Рис. 2. Загальний план лікування ХК (дітей і дорослих):** початкова точка і рівень прогресії між кроками залежить від клінічного перебігу та відповіді на терапію. Короткі курси ГКС (преднізолон у дозі 1 мг/кг двічі на добу, максимальна добова доза – 40 мг, упродовж 3 днів) можуть призначатись при тяжких загостреннях [74, 146], див. також розділ «Лікарські засоби невідкладної допомоги». Після досягнення контролю слід спускатись на крок униз. Дослідження механізму дії АГП [147] свідчать, що краще їх відмінити поступово, аніж раптово.



При необхідності призначення вищих доз АГП рекомендується поступове їх збільшення.

**Транексамова кислота.** Транексамова кислота має переваги при застосуванні у пацієнтів з АНН, особливо у разі відсутності висипань, пригнічує перетворення плазміногену на плазмін і, відповідно, продукцію брадикініну. Підтвердження поодинокі, але в складних випадках рекомендовано розглянути доцільність її призначення.

**Рефрактерний перебіг.** У випадках ХК та АНН, рефрактерних до високих доз АГП, не рекомендована друга лінія терапії; терапевтична тактика, наведена в табл. 5, 6 і на рис. 2, має визначатись у залежності від клінічної симптоматики, тригерних чинників та первинної патології.

**Антагоністи лейкотрієнових рецепторів.** Антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути корисними в комбінації з АГП у пацієнтів з ХК, особливо в тих,

АГП, показані для застосування при ХК				Таблиця 4
АГП	Доза	Коментарі та побічні ефекти	Література	
Акривастин	8 мг двічі на добу	АГП II покоління, швидкий початок дії, не стійкий, виводиться з сечею в незміненому вигляді, не седативний, препарат «за потребою»	[97]	
Біластин	20 мг	АГП II покоління	[120]	
Цетиризин	10 мг	АГП II покоління	[84, 85, 87, 121]	
Хлорфенамін	4 мг 4 рази на добу	АГП I покоління, не для тривалого застосування, ін'єкційний, короткий період напіввиведення, седативний		
Дезлоратадин	5 мг	АГП II покоління	[81, 82, 122]	
Фексофенадин	120–180 мг	АГП II покоління	[83, 101, 123]	
Гідроксизин	25–100 мг	АГП I покоління, не для тривалого застосування, седативний		
Левочетиризин	5 мг	АГП II покоління	[71]	
Лоратадин	10 мг	АГП II покоління	[124, 125]	
Мізоластин	10 мг	АГП II покоління	[126]	
Прометазин	10–20 мг двічі на добу	АГП I покоління, не для тривалого застосування, ін'єкційний, седативний	Т. Dean, персональні контакти	
Рупатадин	10 мг	АГП II покоління	[127]	

**Примітка:** жоден з перерахованих АГП не продемонстрував переваг над іншими в рекомендованих дозах. Ефективність левоцетиризину і дезлоратадину в дозах, що в 4 рази перевищують рекомендовані, була продемонстрована в складних для терапії випадках ХК [72].

Друга лінія терапії				Таблиця 5
Препарат	Рівень доказовості	Спеціальні вказівки / коментарі / побічні ефекти	Література	
Омалізумаб	A	При ХК, резистентній до високих доз АГП	[86]	
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст <sup>1</sup> , зафірлукаст)	B1	Більш ефективні в комбінації з АГП. При автоімунній кропив'янці, ХК з позитивною провокаційною пробою з харчовими продуктами, харчовими добавками чи аспірином, сповільненій кропив'янці від тиску	[81–83, 122, 128]	
Транексамова кислота	D	Зменшує частоту нападів ангіоедеми	[129, 130]	
Циклоспорин	B	Імуносупресивна дія, потребує моніторингу артеріального тиску, функції нирок, біохімії крові; спричинює значні побічні ефекти	[87, 88]	
Мофетилу мікофенолат	D	При ХК, резистентній до високих доз АГП	[89, 131]	
Такролімус	D	При тяжкій стероїд-залежній ХК, необхідні рандомізовані контрольовані дослідження	[132]	

**Примітки:** <sup>1</sup> рівень доказовості стосується лише монтелукасту, а не зафірлукасту.

Препарати, що рідко призначаються при ХК			Таблиця 6
Препарат	Рівень доказовості	Спеціальні вказівки / коментарі / побічні ефекти	Література
Антагоніст рецептора брадикініну В2 (ікатибант)	B	При ВАН	[93, 95]
Дапсон	D	Декілька повідомлень про випадки успішного лікування резистентних уртикарних васкулітів. Одному пацієнту з автоімунним тиреоїдитом допоміг прининити пероральну стероїдну терапію	[135–137]
Гідроксихлорохін	D	Покращує якість життя пацієнтів, але не зменшує бальну оцінку кропив'янки та потребу в лікарських засобах	[138]
Метотрексат	D	Має переваги при стероїд-залежній ХК (2 пацієнти). Ефективний при уртикарному васкуліті (1 пацієнт)	[139, 140]
Станозолол (даназол)	C	Позитивний ефект при рефрактерній ХК (з одночасним призначенням цетиризину). Довготривалі ефекти невідомі. Препарат на разі не має ліцензії, але доступний за поіменним рецептом як вінстрол в дозі 4 мг у Великобританії. Даназол імовірно спричинює подібні ефекти	[141]
Сульфасалазин	D	Ефективний у 2 пацієнтів з рефрактерною сповільненою кропив'янкою та АНН від тиску. Один з них був стероїд-залежним і зміг припинити застосування преднізолону	[142–144]
Варфарин	C	Покращення в 6 з 8 пацієнтів, які не відповідали на терапію АГП	[145]

у яких відмічаються несприятливі реакції на аспірин, НПЗП, а також у пацієнтів зі сповільненою кропив'янкою від тиску або ХАК [81–85].

**Анти-IgE-терапія.** Омалізумаб продемонстрував свою ефективність у ході рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів з ідіопатичною чи автоімунною ХК, в яких симптоми персистують, не дивлячись на прийом високих доз АГП [86]. ЕААСІ рекомендує омалізумаб при неефективності високих доз АГП [74]. Це потребує щомісячних ін'єкцій, переносимість лікування хороша. Така терапія ефективна у близько 80% пацієнтів з персистувальними/резистентними симптомами і призводить до швидкого покращення стану. Рекомендована тривалість лікування становить 6 міс, але зазвичай після припинення лікування розвиваються рецидиви.

**Циклоспорин.** Доцільність призначення низьких доз циклоспорину може бути розглянута при тяжкому безперервному перебігу, що не контролюється АГП [87, 88]. Був запропонований Т-клітинно опосередкований механізм, але циклоспорин також пригнічує дегрануляцію базофілів і опасистих клітин.

**Мофетилу мікофенолат.** Дані відкритих досліджень свідчать, що корисною є доза 1 000 мг двічі на добу; проте початок дії повільніший, ніж поєднане застосування омалізумабу та циклоспорину [89]. **H<sub>2</sub>-АГП.** У недавньому огляді [90] було зроблено висновок про низький рівень доказів щодо застосування H<sub>2</sub>-АГП при кропив'янці. Поєднане застосування циметидину та гідроксизину призводить до підвищення в сироватці рівнів гідроксизину, що підтверджує доцільність його застосування в комбінації у пацієнтів з ХК, які

не відповідають на призначення гідроксизину в монотерапії. Терапевтичного обґрунтування комбінованого призначення циметидину з цетиризином при ХК немає [91]. При ХК поєднане призначення ранітидину з терфенадином мало переваги над монотерапією терфенадином щодо тривалості свербіж, проте не було виявлено переваг в перебігу висипань і набряку [92]. Вагомим підтвердженням доцільності застосування ранітидину в лікувальному режимі ХК немає.

**Лікарські засоби невідкладної допомоги**

**ГКС.** Контрольованих досліджень застосування ГКС при кропив'янці та АНН немає, але загалом їх ефективність визнана. У рідкісних випадках може призначатись преднізолон у дозі до 40 мг коротким курсом при тяжких загостреннях ХК, особливо якщо вона супроводжується АНН [74]. Доцільність призначення ГКС також може розглядатись, коли не вдається досягти контролю над симптомами за допомогою АГП або коли потрібна швидка терапевтична відповідь. Уртикарні васкуліти частіше потребують призначення ГКС. За будь якої можливості слід уникати тривалого призначення ГКС, якщо ж такої можливості немає, слід застосовувати мінімальні дози. Топічні ГКС при лікуванні ХК не призначають.

**Внутрішньом'язове введення адреналіну.** Самостійне внутрішньом'язове введення адреналіну може бути показано пацієнтам з тяжким АНН в анамнезі з ураженням верхніх дихальних шляхів або кропив'янкою з тяжкими кардіоваскулярними симптомами. У таких пацієнтів мають бути досліджені всі первинні причини та призначене лікування відповідно до покрокової терапії (див. рис. 2), маючи на меті повністю

ліквідувати набряк у ділянці ротоглотки. Адреналін не показаний при негістамінергічній ангіоедемі, наприклад при ВАН, а також обумовленій інгібіторами АПФ.

**Ікатибант і С1-інгібітор.** Виявлені терапевтичні переваги ікатибанту та С1-інгібітора при гострих нападах ВАН [93, 94]. Є повідомлення серії випадків, що ікатибант може бути ефективним при АНН, зумовленому інгібіторами АПФ [95].

#### **Інші препарати**

**Топічні засоби.** Охолоджувальні лосьйони проти свербіжжю, наприклад 2% ментол у формі крему на водяній основі, можуть полегшувати симптоми [71]. Топічні ГКС не застосовують для лікування ХК.

**Поради щодо дієти.** В окремих випадках для лікування кропив'янки застосовувалась дієта зі зниженим вмістом саліцилатів і бензоатів. Проте немає даних в підтримку рутинного застосування дієти зі зниженим вмістом саліцилатів [96]. Пацієнти з ХК, асоційовану з вживанням саліцилатів, можуть відповідати на терапію антагоністами лейкотрієнових рецепторів [82]. У разі підозри на тартазин-індуковану кропив'янку/ангіоедему рідко вдається відтворити її за допомогою пероральної провокаційної проби, тому пацієнтам з ХК не призначають певних дієт [97]. Повідомлялось про сприятливий вплив високих доз вітаміну D<sub>3</sub> незалежно від D-вітамінного статусу пацієнта [98].

**Психологічна корекція.** Недавній метааналіз підтвердив частий зв'язок між психологічними факторами та ХК [15]. Навіть якщо психічні симптоми розвиваються після маніфестації кропив'янки і відіграють незначну роль у патогенезі, позитивна кореляція між ХК і показниками поганого психічного здоров'я свідчить про те, що психотерапевтичний вплив може виявитись корисним.

#### **ХК у дітей**

ХК менше поширена у дітей, ніж у дорослих. До 40% дітей з ХК мають автоімунну кропив'янку. Немає відмінностей у потребі в лікарських засобах і частоті ремісій між ASST-позитивними і негативними дітьми. Холодова кропив'янка та кропив'янка від тиску – індуковані кропив'янки, які діагностують у дітей найчастіше. Вона може розвиватись у поєднанні з дермографізмом і холінергічною кропив'янкою. ХІК у дітей є рідкісним і тяжким захворюванням, яке зазвичай схильне до ремісій. Більшість дітей відповідають на терапію АГП і уникнення тригерних чинників [99].

Гостра ідіопатична кропив'янка не розглядається в даних керівництвах, хоча вона є найбільш поширеною формою кропив'янки в дітей. За наявності atopії кропив'янка може бути частиною алергічної реакції, наприклад, на харчові продукти. У такому разі вона розвивається упродовж години після вживання їжі і зникає впродовж 24 год. Також гостра ідіопатична кропив'янка може розвиватись

у відповідь на вірусну інфекцію, тоді вона може зберігатись упродовж декількох днів.

#### **Епідеміологія та клінічні прояви**

Кропив'янка (гостра, інтермітуюча, хронічна) уражає близько 3,4% дітей у Великобританії. Лише мала частка з них мають ХК [100]. Близько 50–80% дітей з ХК мають також АНН [11]. ХК/АНН у дітей зазвичай не є станом, небезпечним для життя, а її прояви з часом зменшуються. Переживання з приводу висипань та АНН можуть впливати на якість життя пацієнтів. Нерідко в дітей спостерігають значні пропуски в школі через сприйняття їх стану як інфекційного чи алергічного і опасіння, що дитина нездорова.

#### **Етіологія та патогенез**

Потреба в обстеженні у дітей з ХК виникає рідко. Зазвичай діагноз встановлюють на основі детального анамнезу захворювання та фізикального обстеження. Найчастіше провокуючими факторами виявляються такі фізичні чинники, як холод і тиск. 31–47% дітей з ХК мають автоімунну етіологію захворювання з позитивним ASST [18, 19]. У близько 4% дітей виявляють антитиреоїдні антитіла, більшість мають еутиреоїдний стан (див. табл. 3) [101].

**Васкуліти та ураження сполучної тканини.** Найчастішою причиною гострого уртикарного васкуліту в дітей є пурпура Шенлейна–Геноха. Вона проявляється характерними висипаннями на розгинальних поверхнях ніг та сідницях [102]. Може бути розглянута доцільність діагностичної біопсії уражених ділянок шкіри, якщо клінічні прояви, такі як підвищення температури тіла, болісність уражень, артралгії, підвищення ШОЕ, тривають понад 24 год, а після висипань лишаються пурпура або петехії.

**Автоімунні антитиреоїдні реакції.** Постулюється зв'язок між дитячою ХК та виробленням автоантитіл до щитоподібної залози [101, 104]. Залишається нез'ясованим, чи цей зв'язок є причинним, оскільки в дітей виявляються ознаки гіпер- чи гіпотиреозу до чи через деякий час після маніфестації кропив'янки. Призначення замісної гормональної терапії тиреоїдними гормонами не завжди призводить до покращення перебігу ХК. Не дивлячись на це, постійний моніторинг функції щитоподібної залози у дітей з ХК та автоантитілами до щитоподібної залози є дуже бажаним.

**Целиакія.** Є повідомлення про випадки асоціації ХК з целиакією; безглютенова дієта в такому разі сприятливо впливає на перебіг захворювання [105, 106].

#### **Прогноз**

Слід пояснити батькам, що це не тяжке захворювання і що прояви його з часом зменшаться. У чверті дітей з ХІК після маніфестації хвороби спостерігається 3-річна ремісія [18], а в 96% дітей старше 7 років симптоми зникають. Дітям з індукованою кропив'янкою слід уникати провокуючих фізичних чинників, через 2–3 роки захворювання зазвичай спонтанно регресує.

### Додаткові обстеження

Для вирішення доцільності призначень додаткових обстежень вкрай важливим є детальний анамнез захворювання. При типових для ХІК даних анамнезу і клінічних проявах додаткові обстеження рідко виявляються корисними. Батьки часто вважають причиною ХК алергію чи ідіосинкразію до певних харчових продуктів або добавок, таких як консерванти та барвники. Опублікованих підтверджень на користь цього мало. Для членів сімей часто виявляється корисним продемонструвати відсутність алергії за допомогою негативних шкірних проб.

**Шкірні проби/виявлення специфічних IgE.** Якщо дані анамнезу наводять на думку про існування винного алергена, тоді алергічні тести (шкірні проби/виявлення специфічних IgE) виправдані. Спектр досліджуваних алергенів обирається на основі даних анамнезу для уникнення необхідності обґрунтувань хибно-позитивних результатів.

### Додаткові дослідження (за клінічними показаннями):

- загальний аналіз сечі;
- загальний аналіз крові;
- ШОЕ;
- печінкові проби (дослідження на вірусні гепатити при зміненому рівні трансамінази);
- дослідження на целиакию (IgA-антитіла до тканинної трансглутаминази і/або IgA-антитіла до ендомізію) – якщо рівень виходить за межі норми або дані анамнезу викликають підозру, направити на кишкову біопсію. Якщо пацієнт дотримується безглютенової дієти або має недостатність IgA, результати тестів можуть виявитись оманливими;
- дослідження функції щитоподібної залози та анти-тиреїдних гормонів;
- провокаційні проби: холодова, дермографічна, з тиском [107];
- усунення з подальшим поверненням провокуючих продуктів: в деяких випадках це може виявитись корисним, має бути ретельно спланованим та здійснюватись під наглядом дієтолога;
- дослідження на АНА має проводитись лише у разі клінічної підозри на захворювання сполучної тканини;
- у разі підозри на васкуліт проводять біопсію шкіри;
- визначення рівнів С4- і С1-інгібітора для виявлення недостатності С1-інгібітора показане лише в дітей (переважно підлітків), що мають АНН без кропив'янки [108];
- дослідження на наявну або минулу вірусну, бактеріальну чи паразитарну інфекцію виконуються на основі даних анамнезу, клінічних даних і даних скринінгових досліджень (еозинофілія).

### Лікування ХК у дітей

**План лікування.** Уникнення відомих провокуючих чинників має бути головною стратегією лікування. Медикаментозне лікування описане на рис. 2.

**H<sub>1</sub>-АГП (РД В).** Неседативні АГП є основним терапевтичним засобом у дітей з ХК. Для адекватного

### Панель 3

#### Лікування дорослих пацієнтів з висипаннями

- Перевірити, чи не виникають симптоми після застосування НПЗП, таких як аспірин або ібупрофен.
- Знайти причину виникнення симптомів і переконатись, що гістамін-індукована ХК не вражає респіраторний тракт або серцево-судинну систему (як при анафілаксії). Проте інколи можливі винятки.
- Призначити тривалодіючий неседативний АГП з дозуванням 1 раз на добу (за потребою, якщо симптоми є нечастими).
- У разі необхідності подвоїти дозу АГП (зазвичай призначити на ніч) і/або призначити ще один АГП.
- Розглянути необхідність подальшого збільшення дози (може в 4 рази перевищувати загальноприйняту).
- Розглянути необхідність призначення одного чи більше препаратів другої лінії терапії (див. табл. 5, рис. 2).
- Розглянути необхідність призначення короткого курсу перорального ГКС як резервного засобу невідкладної допомоги.

### Панель 4

#### Лікування дорослих пацієнтів з АНН та висипаннями

- На додаток до панелі 3 мають бути розглянуті наступні аспекти:
- Якщо пацієнт вживає інгібітори АПФ, слід припинити їх застосування.
  - Навіть якщо пацієнт не приймає інгібітори АПФ, їх прийом має бути виключений в майбутньому.
  - Розглянути необхідність призначення транексамової кислоти у разі АНН, резистентного до високих доз АГП.
  - Автоін'єктор з адреналіном призначається рідко, лише у випадках, коли в анамнезі мав місце АНН з ураженням верхніх дихальних шляхів (рідко – у випадках АНН з кропив'янкою). Пацієнт має бути навчений, як використовувати автоін'єктор, і забезпечений протоколом самоконтролю.
  - Розглянути доцільність призначення короткого курсу ГКС як резервного засобу невідкладної допомоги.

### Панель 5

#### Лікування дорослих пацієнтів з АНН без висипань

- Виключити недостатність С1-інгібітора: нормальний рівень С4 під час нападу або нормальні рівні С4-, С1-інгібітора та функція С1-інгібітора в міжприступний період дає змогу виключити даний діагноз.
- Припинити застосування інгібіторів АПФ, якщо воно має місце.
- Навіть якщо пацієнт не приймає інгібітори АПФ, їх прийом має бути виключений в майбутньому.
- Призначити тривалодіючий неседативний АГП з дозуванням 1 раз на добу (за потребою, якщо симптоми є нечастими), розглянути доцільність підвищення його дози.
- Розглянути необхідність призначення транексамової кислоти у разі АНН, резистентного до високих доз АГП.
- Автоін'єктор з адреналіном та короткі курси пероральним ГКС навряд чи доцільні, окрім випадків, коли в основі розвитку АНН лежать гістамінергічні механізми.

контролю над симптомами може потребуватись збільшення загальноприйнятих доз у 4 рази. Погана відповідь на високі дози АГП збільшує імовірність наявності первинного захворювання (васкуліт). ХК може дебютувати на 2-му році життя, і це може обмежити вибір дозволених АГП [18, 19]. Цетиризин і дезлоратадин дозволені для лікування ХК з 1 року; лоратадин і левоцетиризин – з 2 років. Акривастин, біластин, фексофенадин, мізоластин і рупатадин призначають дітям старше 12 років. Дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин і цетиризин доступні у формі сиропу. Метаболізм цетиризину в дітей відрізняється від дорослих, тому застосовується двічі на добу.

**Седативні АГП I покоління.** В дітей може розвиватись звикання до седативної дії АГП I покоління, проте ризик розвитку психомоторних порушень лишається, що може відобразитись на дитячій безпеці та здатності до навчання. Дозволені для застосування

в дитячому віці дифенгідраміну, гідроксизину, прометазину і хлорфенаміну.

**Антагоністи рецепторів лейкотрієнів (РДС).** Свідчень ефективності антагоністів лейкотрієнових рецепторів як монотерапії небагато. Пацієнтам, які не відповідають на монотерапію АГП, додатково призначають антагоністи лейкотрієнових рецепторів курсом 1–4 тиж, наприклад, монтелукаст у дозі 4–10 мг на ніч.

**ГКС (РД D).** Може виникнути потреба в короткому курсі (3–5 днів) пероральних ГКС для досягнення контролю над симптомами. При ідіопатичній кропив'янці, яка не відповідає на терапію препаратами першої лінії, ГКС малоефективні. У пацієнтів зі сповільненою кропив'янкою від тиску ГКС більш ефективні [100]. Тривале пероральне застосування ГКС спричинює небажані/тяжкі побічні ефекти.

**Транексамова кислота.** Транексамова кислота може бути ефективною при лікуванні ізольованого АНН [109]. Рекомендована доза 15–25 мг/кг (максимум 1,5 г) 2–3 рази на добу.

**Анти-IgE-терапія.** Збільшується кількість доказів ефективності та безпеки омалізумабу у дітей з ХК старше 7 років, резистентних до терапії засобами першої лінії. Призначають від 3 до 6 ін'єкцій на місяць по 150–300 мг [86, 110, 111]. Лікування добре переноситься, але має обмежуватись спеціалізованими центрами.

**Інші методи лікування.** Інші терапевтичні засоби, такі як циклоспорин [100, 101], мають використовуватись обмежено в складних випадках і призначатись лише в спеціалізованих центрах.

### ХК у вагітних і жінок, що годують груддю

**Вагітність.** Перебіг ХК у період вагітності часто покращується, потреба в АГП зменшуються, хоча трапляються випадки погіршення перебігу ХК. Найкраще уникати прийому лікарських засобів під час вагітності. Немає підтверджень тератогенного впливу АГП у людей, проте в досліджах на тваринах виявили ембріотоксичний вплив високих доз гідроксизину і лоратадину. Прийому цетиризину, дезлоратадину, гідроксизину і лоратадину слід уникати під час вагітності. Гідроксизин протипоказаний на ранніх термінах вагітності.

Слід інформувати вагітних жінок, що жодні лікарські засоби не можуть розглядатись як повністю безпечні під час вагітності, і необхідно підтримувати баланс між здоров'ям жінки та мінімізацією ризиків для плода. Наслідки неадекватного контролю над захворюванням мають бути обговорені з пацієнтом і задокументовані.

Є значний клінічний досвід застосування цетиризину і лоратадину під час вагітності з відсутністю збільшення рівня вроджених патологій [112–117].

Цетиризин і лоратадин були віднесені до категорії В американською FDA. Таким чином, АГП мають призначатись у разі явної необхідності і коли потенційна перевага перевищує ризики для плода.

**Період лактації.** АГП у період лактації мають призначатись, лише якщо клінічна необхідність переважає потенційну шкоду для дитини. Мають призначатись мінімальні дози на мінімальний період. Значна кількість АГП екскретується в грудне молоко, і хоча невідомо про їх шкідливий вплив, виробники більшої частини АГП радять уникати їх прийому в період лактації. Хлорфенамін може спричинювати сонливість і зменшення лактації. Як лоратадин [118], так і цетиризин видаються безпечними при низькому їх вмісті в грудному молоці [119], тому за необхідності розглядають саме їх призначення.

### Майбутні дослідження: ключові напрями

- Необхідні контрольовані дослідження ХК, резистентної до стандартної терапії. Вони мають мати належну статистичну потужність, аби з'ясувати, які лікарські засоби слід призначати, в яких дозах і на який термін. Необхідні також дослідження, щоб з'ясувати, чи впливає наявність АНН на прогноз захворювання.
- Дослідження ролі провокуючих факторів при ХК і АНН, наприклад, НПЗП, стресу.
- Дослідження, розроблені, щоб пов'язати клінічні прояви з прогнозом захворювання та відповіддю на терапію, наприклад, застосування транексамової кислоти при ідіопатичному АНН.
- Дослідження для розуміння клініко-патологічного зв'язку між тиреоїдними аутоімунними реакціями і аутоімунною кропив'янкою.
- Розвиток відповідних лабораторних методів виявлення аутоімунної кропив'янки.
- Систематичний огляд психологічної корекції при ХК.

Список літератури – у редакції

Реферативний огляд статті «BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema»  
R.J. Powell, S.C. Leech, S. Till, et al.,  
*Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 547–565,  
doi: 10.1111/cea.12494/  
підготувала Євгенія Канивець.

Повна версія: <http://onlinelibrary.wiley.com/>