

К.В. Мелліна, канд. мед. наук, доцент,
О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор,
 зав. кафедри педіатрії № 1
 Національна медична академія післядипломної освіти
 ім. П.Л. Шупика, м. Київ



Д-р мед. наук, професор
 О.М. Охотнікова

Сучасні реалії терапії хронічної кропив'янки у дітей

Ведення хворих з хронічною кропив'янкою (ХКР) на цей час є однією з найскладніших і неоднозначних проблем сучасної дитячої алергології.

Кропив'янка (КР; від лат. *urtica* – кропива) – загальна назва групи захворювань, основним клінічним симптомом яких є транзиторні сверблячі пухири різного розміру, від кількох міліметрів до 10 і більше сантиметрів, які чітко контуровані та здійснюються над поверхнею шкіри. Елементи можуть поширюватися на всю поверхню тіла. Важливими властивостями пухиря, що мають діагностичне значення, є його швидка, іноді миттєва, поява, короткочасність існування (до 24 год) і зворотність без залишкових проявів. Крім цього, у 40% випадків можливий розвиток ангіонабряків на різних ділянках тіла та слизових оболонках.

Ангіоневротичний набряк (АНН) вважають таким варіантом КР, при якому набряк поширюється на глибші шари дерми або підшкірну основу. Характеризується гостро виникаючим і спонтанно зникаючим, інколи рецидивним перебігом.

Стани, при яких пухири є симптомом (шкірні тести, автозапальні синдроми – захворювання, при яких мутації в протеїн-кодуючих генах відіграють провідну роль в регуляції запальної відповіді, анафілаксія, спадковий ангіонабряк тощо), безпосередньо не є КР.

Шифр МКХ-10:

- L50 – Кропив'янка.
- L50.0 – Алергічна кропив'янка.
- L50.1 – Ідіопатична кропив'янка.
- L50.2 – Кропив'янка, що викликана дією низької чи високої температури.
- L50.3 – Дермографічна кропив'янка.
- L50.4 – Вібраційна кропив'янка.
- L50.5 – Холінергічна кропив'янка.
- L50.6 – Контактна кропив'янка.
- L50.8 – Інша кропив'янка.
- L50.90 – Неуточнена кропив'янка

Епідеміологія

КР є поширеною в усьому світі хворобою, яка зустрічається частіше, ніж реєструється. Діти хворіють частіше, ніж дорослі. Поширеність КР серед дитячого населення становить 2,7–6,7%, а ХКР коливається в межах 0,1–3%.

Кожна третя людина хоч раз у житті мала прояви гострої КР. ХКР зустрічається у 10% випадків, хоча деякі автори вважають, що частота хронізації процесу сягає 25–30%. Жінки хворіють у 2 рази частіше, ніж чоловіки. У дітей перших 2 років життя, як правило, зустрічаються гострі форми КР, у віці від 2 до 12 років – реєструються гострі та хронічні форми, але переважають гострі. У підлітків процес частіше набуває хронічного характеру. Раніше вважалося, що ХКР в дитячому віці зустрічається рідко, особливо у дітей раннього віку, однак дослідження останніх років у РФ свідчать про протилежне. Все частіше трапляються випадки, коли рецидиви КР та алергічні набряки діагностуються у дітей раннього віку і навіть на першому році життя. КР часто виявляється у дітей з атопією. 16,2% дітей молодшого віку з атопічним дерматитом мають симптоми КР, а у 50% дітей з гострою КР спостерігаються прояви інших алергічних захворювань.

За тривалістю перебігу КР поділяють на:

- гостру КР (тривалість висипань до 6 тиж);
- ХКР (тривалість висипань більше 6 тиж; елементи можуть виникати майже щоденно чи мати рецидивний перебіг, а вільні від висипу періоди тривають від декілька днів до кількох тижнів).

У 2001 р. Європейською академією алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EAACI) запропоновано визначати КР, яка зумовлена імунними механізмами, терміном «алергічна кропив'янка», в тому разі якщо вона асоційована з IgE-антитілами, тому доцільно використовувати термін «IgE-опосередкована кропив'янка». Хронічну ідіопатичну КР (ХІКР) запропоновано

розглядати як неалергічну доти, доки не буде визначена участь імунних механізмів у її розвитку.

Незважаючи на численні методи, що рекомендують сучасні узгоджувальні документи в діагностичному алгоритмі КР, причину захворювання, особливо хронічних форм, в 90% випадків визначити не вдається. Тому на практиці частіше використовують термін «хронічна ідіопатична кропив'янка». Невизначеність причини захворювання обумовлює труднощі в лікуванні цих пацієнтів, подовжує тривалість процесу та погіршує прогноз загалом.

Етіологія та механізми розвитку

ХКР – поліетіологічне захворювання. На цей час виділяють наступні **форми ХКР**:

- ХІКР – 75–80%;
- КР, спричинена дією фізичних факторів, – 15–20%;
- інші форми КР, в тому числі алергічна, – 5%.

КР може бути як самостійною нозологічною формою, так і симптомом низки захворювань. У дітей ХКР частіше провокують різні соматичні захворювання:

- системні хвороби – системний червоний вовчак, ювенільний ревматоїдний артрит, синдром Шегрена;
- хвороба Ходжкіна, мієломна хвороба, злоякісні пухлини;
- цукровий діабет;
- гінекологічні порушення;
- патологія щитоподібної залози;
- психологічні фактори та емоційні перевантаження;
- спадкові причини.

На сьогодні більшістю алергологів визнаними є наступні **концепції патогенезу ХКР**:

- автоімунна;
- теорія гістамін-вивільнюючих факторів;
- теорія клітинних дефектів.

IgE-залежний механізм у розвитку ХКР відіграє незначну роль і не перевищує 5% випадків. У переважній більшості хворих дітей визначаються неімунні (псевдоалергічні) реакції на харчові продукти і харчові домішки.

Вважають, що у 30–52% хворих хронічний характер КР обумовлений її автоімунним генезом. В основі автоімунних реакцій лежить утворення антитіл до IgE-рецепторів (25%) або IgE-антитіл (5%), що зв'язані з рецептором. Обидва види антитіл здатні спричинювати дегрануляцію опасистих клітин.

Можливий **зв'язок КР з патологією ендокринних залоз**. Описано випадки її виникнення у пацієнтів з патологією щитоподібної залози. Відмічено часте поєднання КР з автоімунним тиреоїдитом. Концепція ХКР як автоімунного захворювання виникла в зв'язку з тим, що тиреоїдна дисфункція та тиреоїдні автоантитіла превалюють у пацієнтів з ХКР порівняно із загальною популяцією.

Сучасні дослідження свідчать про те, що деякі пацієнти з ХКР демонструють **збільшену або аномальну продукцію факторів згортання крові**, таких як тромбін, що призводить до активації зовнішнього шляху коагуляційного каскаду. Ці дані узгоджуються з повідомленнями про успішне застосування антикоагулянтів (варфарину, транексамової кислоти, гепарину) для лікування хворих на ХКР, рефрактерної до застосування H₁-антигістамінних препаратів (АГП).

У педіатричній практиці часто відслідковується **зв'язок ХКР з вогнищами хронічної інфекції та їх загостреннями**. Хронічні тонзиліт, синусит, фронтит, отит, карієс зубів, одонтогенний чи посттравматичний остеомієліт, хронічні

холестицит, коліт, аднексит та інші захворювання можуть сприяти хронізації процесу. У генезі ХКР також має значення вірусна інфекція. Добре відомо поєднання гепатиту С і холодової КР внаслідок фіксації криоглобулінів у судинній стінці. Значну роль у розвитку хвороби відіграють віруси герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр, часті гострі респіраторні захворювання. Важлива роль також належить протозойним інфекціям (лямбліозу і трипаносомозу) і гельмінтозам (ехінококозу, стронгілоїдозу, трихінельозу, шистосомозу, аскаридозу, ентеробіозу).

Особлива увага при діагностиці ХКР надається **мікотицичній сенсibiliзації** до грибів роду *Candida* (33% хворих), а також подальшому розвитку **дисбіозу кишкового**, який має місце у 90% пацієнтів.

Здавня відомий **зв'язок ХКР з гастроентерологічними захворюваннями** (ферментопатії, хронічні гастрити, коліти, хвороби гепатобілярної системи). Деякі дослідники відзначають взаємозв'язок між інфікуванням *Helicobacter pylori* і розвитком і персистенцією ХКР.

Лікування

Найбільш важливим у терапії ХКР є пошук і визначення тригерів захворювання, лікування вогнищ хронічної інфекції і супутньої патології. Тому тільки ретельно проведений діагностичний пошук дає можливість цілеспрямовано обрати етіопатогенетичну терапію і визначити основні шляхи профілактики у кожному конкретному випадку. Лікування хворих на ХКР є складним і тривалим процесом, який може відбуватися як амбулаторно, так і в умовах стаціонару.

Показання до госпіталізації:

- тяжкі форми гострої КР та АНН (Квінке) в ділянці горла з ризиком асфіксії;
- випадки анафілактичної реакції, які супроводжуються КР;
- тяжкі форми загострення ХКР, торпідні до амбулаторного лікування.

Елімінаційні заходи: провідна роль у лікуванні всіх форм КР належить визначенню та усуненню причинно-значущого фактора. В ідеалі лише одна елімінація тригера може призвести до зменшення клінічних проявів захворювання навіть без медикаментозної терапії.

Дієтотерапія: оскільки у дітей саме продукти харчування у більшості випадків провокують розвиток КР, доцільно починати лікування з виключення з раціону продуктів, що містять харчові алергени, надлишок гістаміну і гістамінолібератори: гострі, солоні, пряні продукти, свинину, куряче м'ясо, яйця, морепродукти, рибу, гриби, маринади, фрукти та овочі червоного кольору, екзотичні фрукти, цитрусові, шоколад, какао, мед, горіхи, ожину. Забороняють вживати страви fast food, чіпси, сухарики, кольорові газовані напої та іншу їжу, що містить промислові барвники, стабілізатори, антиокислювачі, консерванти. Всі ці речовини можуть зумовлювати як IgE-опосередковану реакцію, так і безпосередню спонтанну дегрануляцію опасистих клітин.

Якщо при гострій КР алерген точно встановлено, то виключення його з харчування призводить до покращання клінічної симптоматики вже через 1–3 доби. При псевдоалергічних реакціях одужання або покращання на тлі гіпоалергенної дієти досягається впродовж 2–3 тиж. У разі ефективності дієтичних заходів хворим треба рекомендувати дотримання гіпоалергенної дієти протягом 6 міс. Завершивши цей термін лікування, 50% хворих мають

спонтанну ремісію і повертаються до звичайного харчування. Якщо дотримання суворої елімінаційної дієти протягом 1 міс не допомагає, доцільно її відмінити.

Для визначення винного харчового продукту важливим є ведення щоденника харчування, куди батьки мають ретельно вносити усі дані про спожиту дитиною їжу та її інгредієнти. Це дає можливість виявити тригери захворювання, оцінити ефективність терапії та покращити взаєморозуміння між лікарем та пацієнтом.

Фармакотерапія: зважаючи на те що в основі патогенезу більшості форм КР лежить підвищення рівня медіаторів алергічного запалення, в першу чергу гістаміну, препаратами вибору фармакотерапії є блокатори H_1 -гістамінових рецепторів, застосування яких дає змогу зменшити свербіж і висипання. АГП є базовими засобами в лікуванні КР. Підбір препарату залежить від його фармакодинаміки, гостроти та тяжкості симптомів хвороби, віку дитини, індивідуальної ефективності та переносимості. Підбір препарату проводиться емпірично.

У 2012 р. під егідою ЕААСІ на засіданні, де були присутні експерти з усього світу, був розроблений узгоджувальний документ, присвячений цьому захворюванню. Згідно з положеннями цього документу, сучасний підхід до лікування ХКР заснований на ступінчастій терапії.

Перший (базовий) ступінь – це призначення H_1 -АГП II покоління або їх активних метаболітів в стандартних вікових дозах. Тривалість лікування становить зазвичай 3–4 тиж, але при персистенції симптомів через 2 тиж (**другий ступінь**) дозу препарату можна подвоїти без очікування побічних ефектів. У дорослих рекомендують підвищити дозу навіть в 4 рази. За відсутності поліпшення від застосування підвищених доз H_1 -АГП протягом 1–4 тиж рекомендовано змінити обраний АГП на інший засіб II покоління або препарат їх активних метаболітів.

На жаль, ефективність АГП при КР становить лише 45–77%. Це пов'язано з тим, що разом з гістаміном у патогенезі ХКР бере участь цілий каскад інших медіаторів та біологічно активних речовин. Тому в останні роки у хворих на ХКР, у яких відсутня позитивна відповідь на застосування H_1 -АГП, для підвищення ефективності терапії рекомендують застосовувати **антагоністи лейкотрієнових рецепторів** (зафірукаст, монтелукаст). Препаратом вибору в педіатричній практиці є монтелукаст, який можна застосовувати з 2-річного віку. Найбільш ефективне застосування цього препарату у хворих, які мають поєднання КР з бронхіальною астмою.

У наш час у педіатричній практиці широко застосовують, особливо за потреби тривалого використання, АГП II покоління (неседативні): біластин, ебастин, лоратадин, цетиризин, а також активні метаболіти препаратів II покоління АГП – дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, які не спричиняють побічних реакцій, характерних для препаратів I генерації. Ці лікарські засоби мають дозозалежний ефект.

Для досягнення позитивного клінічного результату дозу біластину, дезлоратадину, левоцетиризину можна збільшувати у 2–4 рази без розвитку побічної дії.

В дослідженні, проведеному Sanchez-Borges M. et al. (2014), був показаний відсоток пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування різними АГП у підвищених до 4-разового рівня дозах (див. рисунок).

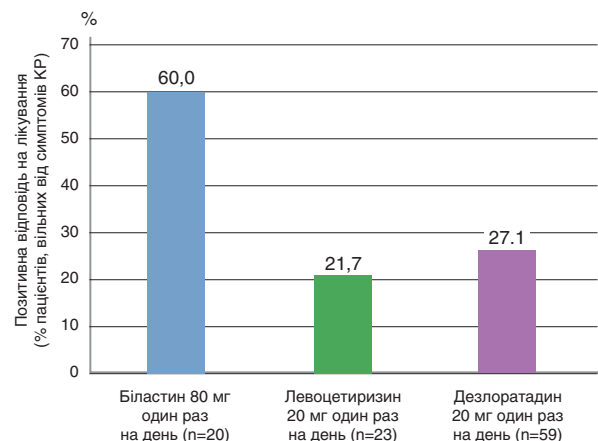
Порівняння клінічних даних при застосуванні АГП II покоління при ХКР свідчить про те, що біластин в дозі 80 мг/добу є значно ефективнішим, ніж дезлоратадин і левоцетиризин в супратерапевтичних дозах. Частота побічних реакцій при призначенні всіх доз біластину (20, 40 і 80 мг) була порівнянна з плацебо, що свідчить про хорошу переносимість біластину, навіть у дозі, що в 4 рази перевищує стандартну терапевтичну. В даний час біластин дозволений до застосування у дітей з 12 років. Тривають затверджені Європейським агентством лікарських засобів (European Medicines Agency; ЕМА) дослідження в педіатричній практиці для лікування алергічного ринокон'юнктивіту і КР у дітей від 2 до 12 років.

Доведено, що 2–4-тижневий курс АГП II покоління та їх активних метаболітів дає змогу при правильно встановленому діагнозі та адекватному комплексі лікування досягти успіху в більшості випадків. При застосуванні АГП протягом тривалого часу потрібно брати до уваги, що деякі з них можуть спричинювати незначний антихолінергічний ефект. У 10% випадків прийом цетиризину та фексафенадину супроводжується седативними проявами.

При лікуванні КР можливе поєднання різних лікарських засобів: короткодіючих блокаторів H_1 -рецепторів гістаміну з неседативними АГП (останні приймають вранці, а седативні – на ніч); комбінації медикаментів, які блокують H_1 - і H_2 -рецептори гістаміну. Здебільшого їх призначають при ХКР у дорослих, а у дитячій практиці застосовують рідко. Можлива комбінація з H_1 -АГП, що мають подвійний ефект: ципрогептадин (блокує H_1 -гістамінові і серотонінові рецептори), хіфенадин (додатково активує діаміноксидазу, що сприяє зниженню концентрації гістаміну в тканинах).

Доцільно в деяких випадках лікування ХКР застосовувати препарати інших груп. Це обумовлено недостатнім ефектом H_1 -блокаторів, а також ризиком розвитку можливих тяжких ускладнень: збільшенням набряку, особливо розвитком ангіонабряку у небезпечних ділянках, генералізації процесу. Таким пацієнтам показано введення **системних глюкокортикостероїдів (ГКС)**.

ГКС призначають коротким курсом до 3 днів (преднізолон 1–2–3–5 мг/кг або дексаметазон 4–12 мг парентерально). Тривалий курс ГКС показаний тільки пацієнтам з відтермінованою КР від стиснення (прийом через день) і хворим на уртикарний васкуліт. При поєднанні КР з ангіонабряком доцільне додаткове введення адреналіну 1:1000 (0,01 мл/кг, але не більше 0,5 мл на 1 введення).



Ефективність збільшених доз АГП II покоління при ХКР
(Sanchez-Borges M. et al., 2014)

Відповідно до *4-го ступеню терапії*, пацієнтам 12 років і старше, що мають резистентну до проведеної комплексної терапії ХІКР, призначають *селективний імуносупресант омалізумаб*, який зв'язується з IgE та зменшує рівень вільного IgE. Внаслідок цього відбувається down-регуляція клітинних IgE-рецепторів. На цей час механізм, за допомогою якого реалізуються ефекти омалізумабу щодо зменшення симптомів ХІКР, до кінця не розшифрований. Препарат вводять в дозі 300 мг на 4 тиж підшкірно. Максимальний ефект очікують через 12 тиж. Тривалість курсу залежить від ефекту терапії.

За відсутності омалізумабу хворим з тривалою, резистентною до терапії АГП ХКР призначають *циклоспорин*. Доцільність його використання при ХКР обумовлена його здатністю пригнічувати дегрануляцію опасистих клітин і базофілів, зменшувати продукцію цитокінів, що особливо важливо для запобігання реакції «пізньої» фази. Доведено ефективність препарату у 2/3 пацієнтів з тяжкою автоімунною КР, яка відіграє провідну роль у патогенезі ХІКР. Початкова доза становить 2,5–5 мг/кг на добу, яка поділена на 2 введення. Якщо доза 2,5 мг/кг протягом 2 тиж недостатня, її збільшують до максимальної (5 мг/кг). При досягненні задовільної відповіді дозу поступово зменшують і, за можливості, препарат відмінюють. При рецидиві можливий повторний курс терапії даним препаратом. Було доведено, що 8-тижневий курс лікування зазвичай достатній для досягнення ремісії. За даними різних авторів, терапія циклоспорином може тривати протягом 1 року і добре переноситься.

Даних про ефективність сульфасалазину, трициклічних антидепресантів, дапсону, колхіцину, метатрексату, які застосовують в лікуванні КР у дорослих, у педіатричній практиці немає.

Клінічна картина КР часто характеризується значною ендогенною інтоксикацією, особливо у разі порушення функції печінки. Відомо, що такі кінцеві продукти метаболізму, як аміак, білірубін, жовчні кислоти, залишковий азот, сечовина, креатинін, ушкоджують клітину і сприяють підвищенню судинної проникності та гіпоксії тканин. Отже, *дезінтоксикаційна терапія і застосування гепатопротекторів* є важливими складовими в лікуванні ХКР.

Як гепатопротектор, багато років успішно використовуються в педіатрії при різних захворюваннях гепатобіліарної системи сілімарин (карсил). Препарат має антиоксидантну і мембраностабілізуючу дію, пригнічує перекисне окислення ліпідів, стимулює синтез білка та обмін фосфоліпідів, стабілізує мембрани гепатоцитів, що створює теоретичні передумови для клінічного застосування при різних формах КР, особливо хронічних. Простим і ефективним методом детоксикації є застосування *пероральних ентеросорбентів*. Особливу увагу приділяють селективності сорбенту, щоб звести до мінімуму втрати корисних речовин і негативний вплив на мікробіоціноз кишечника. За необхідності проводять інфузійну терапію.

У терапії ХКР також використовують *імуноглобулін людський нормальний*, імуноглобулін людський нормальний з гістаміном і витяжку з термофільного штаму золотистого стафілокока (рузам). Імуноглобулін людський нормальний чинить значну антигістамінну дію та є ефективним при алергічних реакціях негайного типу. Ефективність імуноглобуліну людського при автоімунній КР пов'язують з його здатністю активувати Т-супресори і стимулювати продукцію антиідіотипових антитіл, спрямованих проти функціональних антитіл, які активують опасисті клітини.

Вводять довенно по 1 мл дітям 1–5 років, 2 мл – старше 5 років 1 раз на 4 дні (курс – 5 введень). Комбінований препарат – *імуноглобулін людський нормальний + гістамін*. Таке поєднання сприяє появі антитіл до гістаміну, збільшує здатність сироватки до інактивації вільного гістаміну, пригнічує дегрануляцію опасистих клітин. Препарат вводять підшкірно чи дом'язово 1 раз на 3 доби у тих самих дозах, що й імуноглобулін людини (6–9 ін'єкцій на курс).

При формах КР та АНН, які стійкі до звичайної медикаментозної терапії (найчастіше це спостерігається при автоімунній КР), у дорослих, хворих на ХІКР, *застосовують екстракорпоральну гемокорекцію*. Механізм дії плазмаферезу пов'язаний з можливістю вилучення з циркуляції функціональних антитіл до високоафінного IgE-рецептора або IgE. Використання таких технологій під час загострення дає змогу у короткий термін досягти помітного поліпшення перебігу хвороби, але у педіатричній практиці зазначений метод не знайшов широкого застосування.

Альтернативними лікарськими засобами для базової терапії у дітей з хронічною ідіопатичною КР є *препарати, які стабілізують мембрани опасистих клітин*. В педіатричній практиці перевагу віддають кетотифену, який можна застосовувати з 6-місячного віку у відповідній лікарській формі. Терапевтичний ефект кетотифену розвивається повільно, протягом 6–8 тиж, тому він частіше призначається з профілактичною метою. Лікування необхідно проводити не менш 2–3 міс, відмінити препарат повільно протягом 2 тиж, поступово зменшуючи дозу.

Для *симптоматичної протисвербіжної терапії* припустимо коротким курсом (3–5 днів) призначити гідроксизину гідрохлорид в дозі 1–2 мг/кг, поділений на декілька прийомів. Місцево для полегшення свербежу можна застосовувати обтирання шкіри оцтом, розведеним у 2 рази водою, напівспиртовим розчином, свіжим лимонним соком, 1% розчином димедролу, 0,5–1% водним розчином ментолу, каламіном у вигляді лосьйону. Топічні ГКС практично не застосовують.

Таким чином, лікування ХІКР – це складний, тривалий, кропіткий процес, де окрім фахівця-алерголога беруть участь лікарі інших вузьких спеціальностей. Пацієнт повинен усвідомлювати, що прийом АГП неседативної дії повинен тривати щонайменше 4 тиж, а за необхідності – декілька місяців і навіть років. Обов'язковий нагляд проводиться 1 раз на 4–6 міс для визначення симптомів, що можуть вказувати на наявність автоімунного захворювання, а також оцінки тяжкості перебігу хвороби та вчасної корекції терапії.

Список літератури

1. Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998.
2. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Острая хроническая крапивница и отек Квинке: Учебное пособие. – М., 2004.
3. Емельянов А.В. Крапивница и отек Квинке: Пособие для врачей. – СПб., 2002.
4. Клиническая аллергология: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хайтова. – М.: Медпресс-информ, 2002.
5. Мешкова Р.Я. Крапивница у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2003; ноябрь. – С. 21–30.
6. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Триада-Х, 1999.
7. Bousquet J. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review Current Medical Research and Opinion Vol. 28. № 1, 2012, 131–139.
8. Dauden E., Jimenez-Alonso I., Garsia-Diez A. Helicobacter pylori and idiopathic chronic // Int. J. Dermatol. – 2000. – № 39. – P. 446–452.
9. Grattan C.E., Sabroe R.A., Greaves M.W. Chronic urticaria // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – May; № 46 (5). – P. 645–657.
10. Sanchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yañez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine uposing in patients with chronic urticaria. World Allergy Organ J. 2014; 7:33.