

С.В. Зайков, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ; **А.Є. Богомолов**, к.м.н., **О.В. Катілов**, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Нові можливості контролю та лікування хронічної кропив'янки

Кропив'янка – це шкірне захворювання, що часто супроводжується свербінням і проявляється еритематозними (червоними, рожевими), безболісними висипаннями, які зникають протягом 24 год і залишають після себе чисту шкіру. Вона належить до 20 найпоширеніших хвороб шкіри, має мультидисциплінарний характер, оскільки з нею стикаються не тільки алергологи і дерматологи, а й терапевти, педіатри та лікарі інших спеціальностей.

Залежно від тривалості кропив'янку поділяють на дві форми: гостру (ГК) і хронічну (ХК). Поширеність ГК у загальній популяції населення становить близько 15-20% випадків протягом періоду життя людини. ГК частіше має алергічне походження і виявляється у випадках atopії. Поширеність ХК, що визначається як епізодичні або щоденні епізоди уртикарного висипання тривалістю 6 тиж і більше, становить приблизно 1,8% серед дорослого населення. Крім того, ХК спостерігається у 0,1-0,3% дітей. Наявність кропив'янки негативно позначається на якості життя відповідних категорій хворих, спричиняючи тривалі перерви в навчанні та роботі. У 50% 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.

Вважається, що симптоми кропив'янки насамперед пов'язані з активацією опасистих клітин (ОК) шкіри. Механізм, за яким вони змушені виділяти гістамін та інші медіатори, тривалий час залишався загадкою для дослідників. Виявлення і опис «реактивних» IgE вченим Ishizaka дозволили пояснити розвиток ГК і епізодичної алергічної кропив'янки за негайним типом реакцій (тип I реакцій за Gell і Coombs), які супроводжуються зв'язуванням IgE з ОК шкіри і специфічними алергенами, що призводить до вивільнення відповідних медіаторів алергічної реакції. Але останніми роками з'явилися дані, в яких стверджується можлива роль коагуляції крові в патофізіології цього захворювання. Так, відомо, що при активації каскаду згортання формуються вазоактивні речовини, такі як тромбін, які призводять до збільшення судинної проникності за рахунок стимуляції ендотелію. У пацієнтів з ХК виявлена активація каскаду коагуляції через дії тканинного фактора, який експресується еозинофілами і викликає інфільтративні шкірні висипання.

На сьогодні вже опубліковано багато досліджень, які підтверджують роль аутореактивності і аутоантитіл (анти-IgE і анти-FcεRIα) при аутоімунній кропив'янці, про що додатково буде зазначено далі. Вважається, що зв'язування цих функціональних аутоантитіл з IgE або високоафінними рецепторами IgE на ОК може призводити до дегрануляції останніх і виділення медіаторів. Наприкінці 2011 р. Bossi і співавт. опублікували цікаві результати дослідження сироватки у пацієнтів з ХК. Автори оцінили роль медіаторів здорових та ендотеліальних клітин у збільшенні проникності судинної стінки. Ними було виявлено, що у багатьох пацієнтів дегрануляція ОК не пов'язана із стимуляцією високоафінних IgE-рецепторів і виникала за IgE- і IgG-непов'язаними механізмами. Це відкриває додаткові можливості для розуміння патогенезу ХК, який і досі остаточно

не з'ясований, а також виявлення нових гістамінвивільняючих та інших факторів, особливо у хворих без наявності аутореактивних та циркулюючих аутоантитіл.

Етіологічні фактори розвитку кропив'янки

Наразі тривають численні дослідження, спрямовані на визначення різноманітних етіологічних чинників кропив'янки. Нижче наведено основні результати деяких з них, що демонструють той факт, наскільки ще недостатньо вивчена ця проблема.

1. Інфекційні захворювання і кропив'янка

Роль інфекції при різних формах кропив'янки обговорюється вже більше 100 років і донині згадується в більшості наукових оглядів. Передбачається, що виникнення кропив'янки при інфекціях пов'язане з участю ОК у захисті від дії інфекційних агентів. Проте точний механізм цього поки не з'ясований. Крім того, важко встановити причинний зв'язок кропив'янки з інфекцією, оскільки досі неможливо провести провокаційний тест з підозрюваним патогеном. Незважаючи на те що дотепер зв'язок ХК з багатьма інфекційними захворюваннями остаточно не доведений, існує досить велика кількість наукових досліджень, спостережень і повідомлень, в яких продемонстровано поліпшення перебігу або настання ремісії ХК після ерадикації інфекційного процесу. З 1940 по 2011 р. існували лише кілька згадок про випадки інфекційних захворювань, імовірно пов'язаних з виникненням кропив'янки у дорослих пацієнтів: абсцес зуба (9 випадків), синусит (3), холецистит (3), простатит, ректальний абсцес (по 1) та інфекції сечостатевого тракту (2). В інших дослідженнях такий зв'язок був менш достовірним. Наприклад, у дослідженні 1964 р. за допомогою рентгенографічного дослідження в 32 з 59 пацієнтів з ХК був виявлений синусит, а у 29 з 45 – стоматологічна інфекція. При цьому у багатьох хворих інфекційний процес мав асимптоматичний перебіг.

За результатами опублікованого в жовтні 2011 р. ретроспективного спостереження за 14 дорослими пацієнтами з ХК і стрептококковим тонзилітом було висловлено припущення про причинно-наслідковий зв'язок між цими двома захворюваннями. У більшості хворих відзначався високий титр антистрептолізину-О і циркулюючих імунних комплексів, а також спостерігалася регресія симптомів кропив'янки після проведення антибіотикотерапії або тонзилектомії, завдяки чому автори дослідження дійшли висновку, що тонзиліт міг бути первинною причиною розвитку кропив'янки. У дослідженні, опублікованому в 1967 р., у 15 з 16 дітей з ХК були виявлені рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів (фарингіт, тонзиліт,

синусит, отит), викликані стрептоковою або стафілоковою інфекцією. Деякі фахівці вважають, що причинно-наслідковий зв'язок між локальними бактеріальними інфекціями і ХК скоріше випадковий, ніж постійний. Крім того, в міжнародних рекомендаціях EAACI/GA²LEN/EDF/WAO з лікування кропив'янки не дається точних вказівок щодо ролі бактеріальної інфекції у розвитку цього захворювання. Проте все ж таки багато фахівців вважають за необхідне після виключення інших причин ХК проводити дослідження на наявність тієї чи іншої інфекції і призначати антибіотики у разі її виявлення.

Участь у розвитку ХК *Helicobacter pylori* почала розглядатися ще в 1980-ті роки, що було пов'язано з її повсюдним поширенням і частим виявленням у пацієнтів з ХК. Так, вважається, що інфікування *H. pylori* у загальній популяції більшості країн світу становить приблизно 50% випадків і має місце як мінімум у 30% пацієнтів з ХК. В одних роботах було показано, що у частини пацієнтів з ХК і виразковою хворобою, обумовленою *H. pylori*, антигелікобактерна терапія сприяла не тільки загоєнню виразок, а й зникненню симптомів кропив'янки, в інших – позитивний зв'язок між ерадикацією цього мікроорганізму і ХК був відсутній. Проте варто зазначити, що після ерадикації *H. pylori* у деяких пацієнтів без виразкової хвороби також спостерігалася ремісія кропив'янки або поліпшення її перебігу.

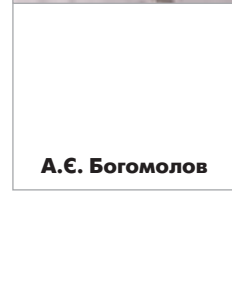
На сьогодні існують 13 ретельно спланованих і проведених досліджень, в яких було підтверджено явний і статистично значущий вплив ерадикації *H. pylori* (проведена 322 пацієнтам) на перебіг ХК, і 9 робіт, у яких такого ефекту (ерадикація проведена 164 пацієнтам) виявлено не було. Оцінюючи всі дослідження в сукупності (як «за», так і «проти»), частота ремісії кропив'янки після ерадикації *H. pylori* спостерігалася у 61,5% (257/447) пацієнтів порівняно з 33,6% (43/128), коли його ерадикація не проводилася. При цьому частота ремісії у контрольній групі пацієнтів з ХК і без інфікування *H. pylori* становила 29,7% (36/121). Автори відповідного метааналізу зробили висновок про те, що ремісія ХК після ерадикації *H. pylori* спостерігалася вдвічі частіше ($p < 0,001$), що вказує на явний позитивний вплив такого лікування для пацієнтів з кропив'янкою.

Таким чином, незважаючи на те що роль *H. pylori* як етіологічного фактора ХК ще не підтверджена остаточно, фахівці рекомендують всім лікарям-клініцистам після виключення інших причин кропив'янки: 1) призначати тестування на виявлення *H. pylori*; 2) проводити лікування відповідними антибіотиками, якщо така інфекція виявлена; 3) обов'язково отримувати підтвердження, що ерадикація інфекції проведена успішно.

В окремих дослідженнях автори припускали зв'язок ХК з певними вірусними



С.В. Зайков



А.Є. Богомолов

інфекціями, такими як віруси гепатитів (А, В, С), Епштейна-Барр, простого герпесу (рецидивуючий генітальний герпес), норовірусом та ВІЛ-інфекцією. Вважається, що для гепатитів В і С більш характерне поєднання з уртикарним васкулітом, ніж із ХК. Іноді на початку деяких гострих інфекційних захворювань, в тому числі вірусних гепатитів та інфекційного мононуклеозу, відзначають появу швидко зникаючих уртикарних висипань, що зазвичай не прогресують до розвитку ХК. Більше того, поки що немає переконливих доказів такої асоціації між вірусами гепатиту та ГК.

У деяких роботах зазначається виникнення кропив'янки при хронічних паразитарних інфекціях, таких як *Blastocystis hominis* і *Giardia lamblia*. Вважається, що інші паразити, наприклад *Trichinella spiralis*, *Trichomonas vaginalis*, *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, також можуть викликати ХК, але значно рідше. При цьому слід зазначити, що висока еозинофілія крові слугувала головним діагностичним маркером паразитарної інвазії.

Інфекція кишечника дріжджовими грибами роду *Candida albicans* також вивчалася як можлива причина розвитку ХК, але після проведення ерадикаційної антифунгальної терапії підтвердження цього отримано не було. У дослідженні турецьких авторів передбачалася роль мікроспоридії у розвитку ОК і ГК. Проте поки немає переконливих даних, що грибова інфекція може бути етіологічно пов'язана з розвитком ХК.

2. Аутоімунна кропив'янка

Непрямий доказ того, що ХК може мати аутоімунну природу, існував багато років. Так, ще в 1983 р. Leznof et al. встановили зв'язок між аутоімунним тиреоїдитом і ХК, а в 1989-му ті ж автори виявили поєднаний синдром – аутоімунне захворювання щитоподібної залози та ХК у 15% пацієнтів з наявністю в крові антимікросомальних і антитиреоглобулінових антитіл, що підтвердило припущення про можливу роль аутоімунних порушень при цьому захворюванні. Однак ця гіпотеза потребує подальшого вивчення.

Оскільки утворення пухирів при ХК пов'язане з виділенням гістаміну та інших медіаторів з ОК шкіри, висувалася гіпотеза про те, що ХК може бути результатом дії циркулюючих у крові гістамінвивільняючих факторів, зокрема аутоантитіл. Припущення про причинно-значущу роль антитіл при ХК з'явилося ще в 1962 р., коли шведський дерматолог Rorsman повідомив про виражену базопенію (зниження числа базофілів в крові менше $0,01 \times 10^9/\text{л}$) у деяких пацієнтів з ХК і відсутність такого феномену при фізичних кропив'янках. Він також уточнив, що така базопенія може бути пов'язана з можливими

реакціями антиген-антитіло, що супроводжується дегрануляцією базофільних лейкоцитів. Grattan і співавт. в 1986 р. зробили важливий опис появи реакції «пухир-гіперемія-свербіж» при внутрішньошкірному введенні сироватки деяких (але не всіх) пацієнтів з ХК цим же особам в неуразнені ділянки шкіри. Автори встановили позитивну відповідь у 7 з 12 пацієнтів і зазначили, що такий результат може бути отриманий тільки в активній фазі кропив'янки. Результати попередніх досліджень цієї реакції дозволили припустити її зв'язок з гістамінвільняючими аутоантитілами, які відповідають характеристикам анти-IgE. Вважається, що у пацієнтів з позитивною відповіддю на аутологічну сироватку поява пухирів зумовлена здатністю цих аутоантитіл перехресно реагувати з IgE, пов'язаними з ОК шкіри, що викликало їх активацію з подальшим вивільненням гістаміну та інших біологічно активних речовин.

Непрямий доказ участі антитіл класу G до FcεRI-рецепторів ОК в патогенезі ХК спостерігався при позитивному пасивному перенесенні та проведенні тесту з аутологічною сироваткою, що підтвердило думку про те, що ці антитіла є причиною утворення пухирів і свербіння у тих пацієнтів, у кого вони визначалися в крові.

З урахуванням наведених даних на практиці все частіше почав вживатися термін «аутоімунна кропив'янка», особливостями якої є: більш тяжкий перебіг, більша тривалість захворювання, відсутність або слабка відповідь на лікування антигістамінними препаратами. Водночас проведення внутрішньошкірного тесту з аутологічною сироваткою і тесту вивільнення гістаміну з базофілів донорів під впливом

сироватки хворого вважається золотим стандартом діагностики цього виду кропив'янки.

Крім того, ХК, що пов'язана з аутоімунними реакціями, часто схильна до тривалого хронічного перебігу порівняно з іншими формами ХК. Також у пацієнтів з аутоімунною кропив'янкою іноді виявляють інші аутоімунні захворювання, наприклад аутоімунний тиреоїдит, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вітіліго, перніціозну анемію, целіакію, інсулінозалежний цукровий діабет тощо. Частота цих хвороб і виявлення характерних аутоімунних маркерів вище у пацієнтів з підтвердженою наявністю гістамінвільняючих аутоантитіл, ніж без них. Аутоімунний тиреоїдит і ХК часто супроводжують одне одного, але поки немає доказів, що тиреоїдні аутоантитіла мають першорядне значення в механізмі розвитку ХК. Важливість зв'язку цих двох захворювань полягає в окремому аутоімунному механізмі, який присутній при обох станах і який ще належить вивчити. Також на сьогодні немає переконливих доказів, що лікування порушення функції щитоподібної залози може змінювати перебіг супутньої кропив'янки.

3. Кропив'янка, пов'язана з непереносимістю їжі та ліків

Пацієнти часто звертаються до лікаря з підозрою, що симптоми ХК у них пов'язані з вживанням тих чи інших харчових продуктів. Сьогодні більшість фахівців схилиються до думки, що «справжня» харчова алергія вкрай рідко є причиною ХК або ангіонабряку, проте є певні докази того, що харчова непереносимість може призводити до загострення ХК. Так, у декількох дослідженнях показано, що у третини пацієнтів

з псевдоалергічними реакціями на їжу призначення дієти з виключенням харчових добавок полегшує перебіг кропив'янки, що, можливо, пов'язане зі зміною проникності гастродуоденальних слизових оболонок для окремих компонентів їжі. Що стосується лікарських засобів, то, як і у випадку з їжею, деякі з них зазвичай розцінюються не як причинні, а як провокуючі агенти розвитку ХК (наприклад, аспірин та інші нестероїдні протизапальні препарати), які призводять до загострення цього захворювання за неімунними механізмами.

4. Фізичні кропив'янки

Існує досить велика кількість фізичних форм кропив'янки, які одні фахівці відносять до ХК, інші – виділяють в окрему групу. Це такі захворювання, як симптоматичний дермографізм (дермографічна кропив'янка), холодова, холінергічна, уповільнена від тиску, теплова, вібраційна, адренергічна кропив'янка, які докладно розглядалися в багатьох публікаціях. Причинним фактором при таких формах ХК, які одночасно можуть мати місце в одного пацієнта, є вплив того чи іншого фізичного стимулу на шкіру з подальшим вивільненням гістаміну та інших біологічно активних речовин.

5. Інші причини кропив'янки

Вважається, що ХК приблизно вдвічі частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків, до чого можуть призводити різні гормональні порушення, пов'язані зі статевими гормонами. До них належать ендокринопатії, менструальний цикл, вагітність, менопауза і застосування пероральних контрацептивів або замісної гормональної терапії. Описано реакції гіперчутливості на ендogenous або

екogenous жіночі статеві гормони у вигляді кропив'янки, асоційованої з естрогенами (естрогеновий дерматит), і аутоімунного прогестеронового дерматиту.

У літературі існують окремі повідомлення про різні злоякісні захворювання, наприклад хронічний лімфолейкоз, що виникав у пацієнтів з кропив'янкою. Проте у великому шведському ретроспективному епідеміологічному дослідженні не було виявлено чіткого зв'язку між кропив'янкою і раком, а в недавньому тайванському дослідженні, навпаки, підтвердилася схильність до більш частого виникнення раку, особливо злоякісних гематологічних пухлин, у пацієнтів з ХК.

Роль захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи в розвитку ХК обговорюється вже досить давно. Відповідно до опублікованого в World Allergy Organization Journal (січень 2012 року) резюме, хронічні запальні процеси, такі як гастрит, виразкова і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, запалення жовчних протоків і жовчного міхура, повинні розцінюватися як можливі причинні фактори кропив'янки, з приводу чого хворим необхідно призначати відповідне лікування за чинними стандартами.

Аутозапальні синдроми також розглядаються як можливі причини розвитку кропив'янки. Підозра на наявність відповідного синдрому повинна виникати при появі у дитини в неонатальний період персистуючої кропив'янки та лихоманки. При цих синдромах спостерігається збільшення рівня прозапального інтерлейкіну ІЛ-1, тому для лікування захворювань в таких випадках часто

Продовження на стор. 52



Алерзин

левоцетиризин

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс: 1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу

Діти 1–6 років: 1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу

Дорослі та діти старші 6 років: 5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

приймати 1 раз на добу

можна застосовувати протягом року

для дорослих та дітей від 6 місяців

для лікування алергії

потужний та безпечний*

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС»ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
 Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



С.В. Зайков, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
А.Є. Богомолов, к.м.н., О.В. Катілов, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Нові можливості контролю та лікування хронічної кропив'янки

Продовження. Початок на стор. 50

застосовується антагоніст H₁-рецепторів IL-1 — анакірин.

Загальний варіабельний імунodefіцит теж розглядається як можливий чинник розвитку кропив'янки. У дослідженні, опублікованому в 2002 р., у шести дорослих пацієнтів з комбінованим варіабельним імунodefіцитом першим проявом захворювання була ХК. У чотирьох із них в анамнезі були рецидивуючі інфекції і спостерігалось зниження загального рівня IgM, а у решти — зниження загального рівня IgG і IgA. При цьому чотирьом пацієнтам проводилася терапія внутрішньовенним препаратом імунoglobulinів, після чого прояви симптоматики кропив'янки у них суттєво зменшилися.

Синдром Шнітцлера вперше був описаний Schnitzler в 1972 р., і відтоді в літературі згадується багато випадків цього захворювання. Крім ХК, для нього є характерними гарячка, біль у кістках, збільшення рівня ШОЕ і макроглобулінемія. У більшості пацієнтів із синдромом Шнітцлера прогноз сприятливий, хоча в окремих хворих ця патологія може трансформуватися в лімфопроліферативні захворювання.

6. Хронічна ідіопатична кропив'янка

Кропив'янка визначається як ідіопатична, якщо причина її розвитку не виявляється після ретельного аналізу даних анамнезу, фізикального огляду і результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. При цьому вважається, що близько 90% випадків ХК належать до ідіопатичних. У деяких дослідженнях у 40-60% пацієнтів з ХК передбачалася аутоімунна природа захворювання, яка була підтверджена введенням аутологічної сироватки і за допомогою тестів *in vitro*. В інших випадках ідіопатичної кропив'янки причина залишається нез'ясованою, хоча у частини таких осіб насправді також могла бути аутоімунна кропив'янка, діагноз якої не підтверджений через псевдонегативні результати або недостатню чутливість зазначених тестів. Проте у більшості пацієнтів з ХК захворювання все-таки перебігає за іншими, поки що невідомими, механізмами.

Нові підходи до лікування хронічної кропив'янки

Збільшення доз антагоністів H₁-рецепторів (антигістамінних засобів) другого покоління (левоцетиризин, дезлоратадин) до чотирикратної від стандартних для дорослих, як було показано, зменшує симптоми приблизно у 75% пацієнтів з ХК (у тому числі хворих із супутньою фізичною кропив'янкою). Так, у групу з 80 рандомізованих пацієнтів з «важкою для лікування» ХК були включені 58 (72,5%) осіб, які отримували пероральні кортикостероїди протягом попередніх 3 тижнів. При цьому у пацієнтів не було досягнуто контролю над симптомами ХК при застосуванні стандартних доз антагоністів H₁-рецепторів першого і/або другого покоління. Дизайн дослідження був рандомізованим, сліпим. Лікування пацієнтів розпочалося з використання або левоцетиризину, або дезлоратадину, починаючи з дози 5 мг препаратів. З однотижневими інтервалами дозування антагоністів H₁-рецепторів було збільшено до 10 мг, потім до 20 мг, якщо не було досягнуто контролю над

симптомами захворювання. Якщо симптоми ХК зникали протягом 3 днів, то пацієнтам доза антагоністів H₁-рецепторів надалі не підвищувалася. При цьому збільшення дози препаратів було ефективним в обох групах спостереження, але в групі левоцетиризину результати лікування виявилися ефективнішими (у 22 з 40 осіб) порівняно із застосуванням дезлоратадину (у 12 з 37). Аналогічні дані були отримані й іншими дослідниками стосовно цетиризину, збільшення дози якого лише вдвічі (до 20 мг) виявилось ефективним у значної частини пацієнтів з ХК. Таким чином, антагоністи H₁-рецепторів другого покоління традиційно залишаються препаратами першої лінії в лікуванні хворих на кропив'янку з можливістю підвищення в середньому через 2 тиж (в разі необхідності) їх стандартної дози в 2-4 рази, що належить уже до другої лінії терапії відповідних категорій хворих.

Омалізумаб є ефективним у лікуванні резистентних до іншої терапії випадків ХК і, за існуючими стандартами, належить до третьої лінії терапії хворих на кропив'янку. На відміну від лікування стійкої до лікарських засобів бронхіальної астми,

шкірного тесту із сироваткою крові, більш імовірно позитивно реагують на додавання до стандартної терапії зафірлукасту або монтелукасту. Водночас в іншому подвійному сліпому перехресному плацебо-контрольованому дослідженні не було виявлено жодної різниці між застосуванням у хворих на кропив'янку монтелукасту в дозі 10 мг і плацебо (в тому числі у пацієнтів із супутньою непереносимістю аспірину). Автори систематичного огляду (2009) дійшли висновку, що монтелукаст може бути ефективним при ХК, пов'язаній з непереносимістю аспірину або харчових добавок, які мають з ним перехресні антигенні властивості, а також в осіб з позитивним результатом аутологічного шкірного тесту із сироваткою крові. Ефективність антагоністів лейкотрієнів має бути оцінена протягом перших 3 тиж їх застосування. Якщо зазначена група препаратів не виявляє бажаної терапевтичної дії, то їх прийом припиняється. Особливо такі препарати становлять інтерес для пацієнтів з деякими видами фізичних кропив'янок, таких як первинна холодова, уповільнена від тиску, а також симптоматичний дермографізм.

(після місяця зростання вищенаведеного показника), то приймається рішення про припинення відповідного методу лікування. Мофетилу мікофенолат, який не викликає ниркову недостатність, але може збільшити ризик розвитку інфекцій, має початкову дозу 1000 мг двічі на день. Азатіоприн, який може викликати гострий біль у животі, нудоту, артралгії, аномальні порушення функції печінки і цитопенії, також може бути ефективним в якості монотерапії. Його доза у дорослих зазвичай становить 100 мг на день. Лабораторні тести у пацієнтів, яким він призначений, повинні проводитися кожні 2 тиж протягом перших 2 міс, а потім і частіше, якщо пацієнт виявляє позитивну відповідь на лікування азатіоприном. Дозова доза такролімусу, який теж може використовуватися у пацієнтів з неконтрольованим перебігом кропив'янки, становить в середньому 0,05-0,07 мг/кг двічі на день протягом 4 тиж, після чого вона знижується на половину протягом 6 тиж. Зрештою, дозування препарату становить 1 мг на день. Через розвиток побічних ефектів (біль у животі, діарея, головний біль тощо) рекомендовано починати лікування з дози в 5 мг щодня або 1 мг двічі на день для дорослих, щоб визначити переносимість і безпеку такролімусу.

Ефективність трициклічного антидепресанту доксеміну була вивчена в двох подвійних сліпих контрольованих дослідженнях. Він, як і раніше, виявився потужним антагоністом H₁- і H₂-рецепторів, але характерна для антагоністів H₁-рецепторів побічна дія дозволяє використовувати його лише у деяких пацієнтів з нестерпним свербінням та безсонням. Отже, доксемін та інші трициклічні антидепресанти, такі як нортриптілін, можуть бути корисними у випадках ХК, що резистентна до інших видів терапії. Кортикостероїди системної дії також входять до стандартів лікування хворих на кропив'янку, але як препарати третьої лінії. Їх рекомендується призначати коротким курсом (щонайбільше протягом 10 днів) при загостренні цього захворювання. Частині пацієнтів з ХК можна рекомендувати антагоністи туморнекротичного фактора альфа, проте вони не зареєстровані в Україні.

Фототерапія може бути використана у пацієнтів з мастоцитозом і як допоміжна терапія в осіб з резистентними до лікування формами кропив'янки та симптоматичним дермографізмом.

Слід також враховувати особливі ситуації при веденні пацієнтів з кропив'янкою, до яких належать вагітні жінки, що годують груддю. Стандарти лікування дітей включають застосування як першої лінії терапії антагоністів H₁-рецепторів першого (до 6-місячного віку), а старшим дітям — препаратів другого покоління. Для жінок у вищезазначеному стані препаратами першої лінії є також антагоністи H₁-рецепторів, але другого покоління.

Таким чином, кропив'янка має найрізноманітніші форми та варіанти клінічного перебігу, часто є симптомом безлічі захворювань, що потребує від практикуючих лікарів вибору правильних підходів до діагностики, лікування, профілактики рецидивів і досягнення контролю над її перебігом у випадках хронізації патологічного процесу в шкірі.

“ Антагоністи H₁-рецепторів другого покоління традиційно залишаються препаратами першої лінії в лікуванні хворих на кропив'янку з можливістю підвищення в середньому через 2 тиж (в разі необхідності) їх стандартної дози в 2-4 рази, що належить уже до другої лінії терапії відповідних категорій хворих ”

при якій динаміку стану пацієнт може оцінити лише через 4-6 міс, після призначення омалізумабу зниження вираженості свербіння та інших проявів 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) в лікуванні холінергічної, холодової, сонячної, теплової та уповільненої від тиску кропив'янки, симптоматичного дермографізму. При цьому омалізумаб виявився ефективним навіть в дозах від 150 до 300 мг на місяць і часто незалежно від рівня загального сироваткового IgE. Крім того, препарат продемонстрував також достатній рівень безпечності при його застосуванні у хворих на кропив'янку.

Антагоністи рецепторів лейкотрієнів (зафірлукаст і монтелукаст) також належать, за чинними стандартами, до третьої лінії терапії хворих на кропив'янку, особливо в тих випадках, коли в патогенезі захворювання наявне утворення пуширя, еритеми тощо. Так, у двох великих плацебо-контрольованих дослідженнях додавання зафірлукасту в дозі 20 мг двічі на день до цетиризину в дозі 10 мг на день показало помірне скорочення термінів вираженості симптомів кропив'янки за візуальною аналоговою шкалою при оцінці протягом 3 тиж порівняно з монотерапією цетиризином. У ретроспективі ті пацієнти, які мали позитивний результат аутологічного

В окремих випадках імундепресанти (особливо циклоспорин А) можуть бути ефективними у пацієнтів з неконтрольованим перебігом ХК у складі комплексного лікування або як монотерапія, хоча і належать до третьої лінії терапії відповідних категорій хворих, в основному через наявність у них достатньо широкого переліку побічних ефектів. Ефект подібної терапії може бути чітко визначеним протягом початкових 1-4 тиж лікування, але деякі пацієнти реагують позитивно на терапію лише через 3-5 місяців. Призначаючи препарати цієї групи, а це можуть бути, крім циклоспорину А, також мофетилу мікофенолат, метотрексат, азатіоприн і мізорибін, слід завжди оцінювати користь від їх прийому та можливий ризик розвитку побічних ефектів терапії. В деяких дослідженнях вони виявилися ефективними у частини пацієнтів з рефрактерною, як правило, преднізолон-залежною ХК. Існують різні схеми використання препаратів цієї групи. Так, щоденні дози циклоспорину А спочатку можуть становити 5 мг/кг, але, щоб уникнути розвитку гіпертензії і порушення функції нирок (часто зворотного), можна використати менші дози препарату, такі як 1,5-2,5 мг/кг щодня. При цьому слід моніторувати у пацієнтів рівень артеріального тиску двічі на тиждень, і кожні 2 тижня перевіряти стан функції нирок. Якщо рівень креатиніну сироватки зростає на 30%, то доза циклоспорину знижується. Якщо рівень креатиніну не повертається до вихідного рівня протягом більше 2 тиж