

Torsten Zuberbier, Amir Hamzah Abdul Latiff, Mohamed Abuzakouk та ін.

Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA²LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'янкою

Перегляд і редакція 2021 р.

Цей перегляд і оновлення міжнародних настанов щодо ведення пацієнтів із кропив'янкою (КР) ґрунтуються на доказах і консенсусі експертів і розроблені згідно з Кокранівськими методами, а також робочою групою GRADE (Система класифікації, оцінки, розробки і експертизи рекомендацій). Для обговорення й узгодження рекомендацій використовувалася структурований процес досягнення консенсусу. Конференція відбулася в гібридному форматі 3 грудня 2020 р. у Берліні (Німеччина).

Керівництво є спільною ініціативою дерматологічної секції Європейської академії алергології та клінічної імунології (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), Глобальної європейської спілки алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network – GA²LEN) та її Центрів передового досвіду з лікування кропив'янки та ангіоневротичного набряку (Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence – UCAREs and ACAREs), Європейського дерматологічного форуму (The European Dermatology Forum – EDF) і Азіатсько-Тихоокеанської асоціації алергічної астми та клінічної імунології (The Asia Pacific Association of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology – ARAACI). Перелічені організації надали фінансування для розробки керівництва, що є оновленням і переглядом рекомендацій EAACI / GA²LEN / EDF / WAO щодо визначення, класифікації, діагностики й лікування КР, опублікованих у 2018 р. Нинішній перегляд і оновлення рекомендацій були здійснені 64 експертами з КР з 31 країни, яких було призначено делегатами 50 національних і/або міжнародних медичних або наукових товариств, що брали участь у заході.

У цьому огляді рекомендацій наведено визначення і класифікацію КР для полегшення інтерпретації даних із різних центрів і регіонів світу щодо основних причин, провокувальних факторів, супутніх захворювань, тягаря для пацієнтів і суспільства, а також відповіді на лікування різних підтипів КР. Крім того, описано основні діагностичні й терапевтичні підходи до ведення пацієнтів, які страждають на найпоширеніші підтипи КР. У керівництві враховано глобальну різноманітність пацієнтів, лікарів, медичних систем і доступу до діагностики й лікування пацієнтів із КР.

Критерії рівня/сили рекомендацій/консенсусу, що їх було використано в даному документі, наведено в таблицях 1 і 2.

Визначення КР

КР – це стан, що характеризується появою пухирів (уртикарного висипу) і/або ангіоневротичного набряку (АНН).

Диференційну діагностику необхідно проводити з клінічними станами, при яких поява уртикарного висипу і/або АНН є симптомом іншого захворювання, зокрема анафілаксії, автозапальних захворювань, уртикарного васкуліту або брадікінін-опосередкованого АНН (у тому числі спадкового АНН).

А. Пухирі у хворих на КР мають три характерні ознаки:

1. Чітко обмежений поверхневий набряк різного розміру і форми, практично завжди оточений рефлекторною еритемою.
2. Свербіж, іноді – відчуття печіння.
3. Швидкоплинний характер: шкіра набуває свого попереднього вигляду, як правило, через 30 хв – 24 год.

Б. АНН характеризується такими ознаками:

1. Раптовий виражений еритематозний чи тілесного кольору набряк глибоких шарів дерми, підшкірної клітковини чи слизових оболонок.
2. Відчуття поколювання, розпирання і болочості замість свербежу.
3. Розрешення відбувається повільніше, ніж у разі розвитку уртикарного висипу, – до 72 год.

Класифікація КР відповідно до її тривалості і провокувальних факторів

Різні типи і підтипи КР мають широкий спектр клінічних проявів. Крім того, в одного пацієнта можуть співіснувати два або більше різних підтипів.

Залежно від тривалості КР класифікують на гостру (ГКР) або хронічну (ХКР), а залежно від ролі певних тригерів – на індуковану (ІКР) або спонтанну (СКР).

ГКР визначається як поява пухирів і/або АНН у період ≤6 тиж; ХКР – як поява уртикарного висипу і/або АНН упродовж більш ніж 6 тиж (табл. 3).

ХКР може супроводжуватися щоденними або майже щоденними ознаками і симптомами або мати інтермітувальний/рецидивний перебіг. Хронічна СКР (ХСКР) може рецидивувати через місяці і навіть роки повної ремісії.

ІКР характеризується певними підтипоспецифічними тригерами розвитку пухирів і/або АНН. Такі тригери є визначеними, оскільки пухирі і/або АНН можуть як розвиватися, так і не розвиватися, залежно від наявності чи відсутності тригера відповідно. Тригери є специфічними, оскільки кожен підтип ІКР має свій відповідний провокувальний фактор, наприклад холод при холодовій КР (холод не має значення при інших формах ІКР). Існують рідкісні підтипи ІКР, при яких для індукції розвитку пухирів і/або АНН необхідна одночасна наявність двох або більше специфічних тригерів, наприклад у випадку холінергічної КР, індукованої холодом [12].

Як класифікувати КР	
Залежно від тривалості КР рекомендується класифікувати на ГКР (≤6 тиж) або ХКР (>6 тиж)	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Рекомендується класифікувати КР на СКР (без залучення певного провокувального фактора) або ІКР (із залученням певного специфічного фактора)	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

Таблиця 1. Стандартизовані формулювання і позначення для характеристики рекомендацій			
Сила рекомендації	Формулювання	Умовні позначення	Значення
Сильна рекомендація для використання цього методу лікування	«Рекомендується...»	↑↑	Вважається, що всі або майже всі інформовані спеціалісти зробили б вибір на користь використання такої рекомендації. Натомість, лікарям не доведеться витрачати багато часу на прийняття спільних рішень із пацієнтом, і замість цього вони можуть присвятити цей час подоланню бар'єрів для виконання і дотримання режиму лікування. У більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як стратегія лікування
Слабка рекомендація для використання цього методу лікування	«Пропонується...»	↑	Вважається, що більшість інформованих клініцистів зробили б вибір на користь використання цієї рекомендації, але значна кількість – ні. Клініцистам та іншим медичним працівникам доведеться приділяти більше часу процесу спільного прийняття рішень. Директивним органам доведеться залучати багато зацікавлених сторін, і розробка стратегії лікування потребуватиме ретельного обговорення
Відсутність рекомендації щодо застосування цього методу лікування	«Неможливо дати рекомендацію щодо...»	0	Наразі рекомендації щодо користі чи шкоди використання такого втручання внаслідок певних обставин не можуть бути сформульовані (наприклад, незрозуміле співвідношення користь/ризик, відсутні доступні дані)
Слабка рекомендація проти використання методу лікування	«Пропонується не використовувати...»	↓	Вважаємо, що більшість лікарів зробить вибір проти використання цього методу, але значна кількість – ні
Сильна рекомендація проти використання методу лікування	«Ми не рекомендуємо...»	↓↓	Вважаємо, що всі або майже всі обізнані клініцисти не використовуватимуть цей метод лікування. Рекомендація може бути прийнята як стратегія в більшості клінічних ситуацій

У деяких пацієнтів зі СКР може спостерігатись тригер-індукована поява пухирів і/або АНН. Ці тригери не є визначеними, оскільки не завжди спричинюють ознаки і симптоми, а також тому, що пухирі і/або АНН можуть виникати і без обов'язкової наявності тригера, тобто спонтанно. У деяких пацієнтів може спостерігатись більш ніж один підтип КР, який також може незалежним чином реагувати на лікування.

У таблиці 3 наведено класифікацію ХКР для клінічного використання. Ця класифікація залишилася з попередньої версії Керівництва на основі сильного консенсусу (≥90%).

Деякі захворювання і синдроми, які можуть супроводжуватися появою пухирів і/або АНН, не вважаються різновидами КР через їхні суттєво інші патофізіологічні механізми розвитку і/або клінічні прояви (панель 1).

Панель 1

Диференційна діагностика КР

- Макулопапульозний шкірний мастоцитоз (пігментна КР) і млявий (індолентний) системний мастоцитоз з ураженням шкіри.
- Синдром активації мастоцитів (MCAS).
- Уртикарний васкуліт.
- Брадікінін-опосередкований АНН (наприклад, спадковий АНН).
- Анафілаксія, індукована фізичним навантаженням.
- Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (КАПС; уртикарні висипання, рецидивна лихоманка, артралгія або артрит, запалення очей, втома і головні болі), такі як сімейний холодовий автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла–Велса (КР – глухота – амілоїдоз), мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID).
- Синдром Шнітцлера (рецидивний уртикарний висип і моноклональна гаммапатія, рецидивна лихоманка, кістковий і м'язовий біль, артралгія або артрити і лімфаденопатія).
- Синдром Глейха (епізодичний АНН з еозинофілією).
- Синдром Уельса (гранулематозний дерматит з еозинофілією/еозинофільним целюлітом).
- Бульозний пемфігоїд (пребульозна стадія).
- Хвороба Стілла у дорослих.

Примітка: ці захворювання і синдроми пов'язані з КР, оскільки можуть проявлятися виникненням пухирів і/або АНН і/або через історичні причини.

Патофізіологічні аспекти розвитку КР

Ключову роль у розвитку КР відіграють мастоцити [3]. Гістамін і інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів і цитокіни, які вивільняються активованими мастоцитами шкіри, призводять до активації сенсорних нервів, розширення судин і екстравазації плазми, а також залучення клітин запалення і виникнення уртикарного ураження. Сигнали активації мастоцитів при КР є гетерогенними і різноманітними, серед них цитокіни, керовані Т-клітинами, й автоантитіла.

Гістологічно пухирі при КР характеризуються набряком поверхневого і середнього шарів дерми, з розширенням і збільшеною проникністю посткапілярних венул, а також лімфатичних судин поверхневого шару дерми. При АНН

Таблиця 2. Визначення сили консенсусу	
Сила	Характеристика
Сильний консенсус	Згода ≥90% учасників
Консенсус	Згода 70-89% учасників
Згода більшості	Згода 51-69% учасників

Таблиця 3. Рекомендована класифікація ХКР	
Підтипи ХКР	
ХСКР	ХІКР
Спонтанне виникнення пухирів і/або АНН протягом >6 тиж, зумовлене відомими ^a чи невідомими чинниками	Симптоматичний дермографізм ^b Холодова КР ^c КР сповільненого типу від тиску ^d Сонячна КР ^e Теплова КР ^f Вібраційний АНН ^g Холінергічна КР Контактна КР Аквагенна КР

Примітки: Причина ХСКР може бути відомою: автоімунна КР I типу з утворенням автоантитіл IgE до автоантигенів (ХСКР^{II}) або автоімунна ХСКР II типу з автоантитілами, які активують мастоцити (ХСКР^{III}), однак часто причини залишаються невідомими. Таблиця заснована на консенсусі експертів. На консенсусній конференції учасниками було досягнуто ≥90% згоди.
^a Наприклад, автоімунітет I типу (автоалергія) та автоімунітет IIb типу з наявністю автоантитіл, що активують мастоцити; ^b Також має назву «КР фактиція» або «дермографічна КР»; ^c Також називається «холодова контактна КР»; ^d Також називається «компресійна КР»; ^e Також називається «теплова контактна КР»; ^f Також називається «вібраційний АНН/КР».

Продовження на стор.

Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA²LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'янкою

Перегляд і редакція 2021 р.

Продовження. Початок на стор.

схожі зміни відбуваються насамперед у нижніх шарах дерми і підшкірній клітковині.

На шкірі, ураженій уртикарним висипом, виявляють змішаний запальний периваскулярний інфільтрат різної інтенсивності, що складається з Т-клітин, еозинофілів, базофілів і інших клітин. Некроз стінки судин, що є характерною ознакою уртикарного васкуліту, при КР не виникає [4-8]. У неуряженій шкірі пацієнтів із ХСКР виявляють підвищену регуляцію молекул адгезії, інфільтрацію еозинофілами, зміну експресії цитокінів [9], іноді – збільшення кількості мастоцитів від легкого до помірного ступеня [3].

Ці дані підкреслюють складну природу патогенезу КР, що має багато особливостей окрім вивільнення гістаміну з мастоцитів шкіри [10-12]. Деякі з вищеписаних ознак КР також можуть спостерігатися при широкому спектрі різних запальних станів і, таким чином, не є специфічними і можуть не мати діагностичного значення. Бажано здійснювати пошук більш специфічних гістологічних біомаркерів для різних підтипів КР і для відокремлення КР від інших станів [13].

Тягар КР

Тягар ХСКР для пацієнтів, їхніх родичів і друзів, системи охорони здоров'я і суспільства загалом є значним [14]. Наявні дані вказують на те, що КР помітно впливає як на працездатність, так і на суб'єктивне самопочуття пацієнтів [15-17]. У дослідженні O'Donnell та співавт. було виявлено, що показники стану здоров'я в пацієнтів із ХСКР є зрівняними з показниками пацієнтів, що страждають на ішемічну хворобу

серця (ІХС) [18]. Крім того, як стан здоров'я, так і суб'єктивна задоволеність у пацієнтів із ХСКР були нижчими, ніж у здорових людей і в пацієнтів із респіраторною алергією [19]. ХСКР також пов'язана зі значними витратами як для пацієнтів, так і для суспільства [20-22].

Діагностика КР

Першим етапом діагностичної програми пацієнтів із КР є детальний збір анамнезу. Другим етапом, не менш важливим, є проведення фізикального огляду хворого. Оскільки пухирі і АНН при КР мають тимчасовий характер і можуть не виявлятися під час фізикального обстеження, важливо уточнити в пацієнта наявність документації про ознаки й симптоми, які спостерігалися раніше (у тому числі фото уртикарних висипань і/або АНН). Третій етап діагностики, який проводиться в пацієнтів із ХСКР, – базове діагностичне обстеження з обмеженим набором тестів (див. таблицю 4; рекомендовані рутинні діагностичні обстеження). У подальшому корисними можуть бути індивідуально підібрані діагностичні обстеження, що базуються на результатах перших трьох кроків, вибір яких залежить від типу і підтипу КР (табл. 5; розширена діагностична програма). Мета проведення всіх діагностичних обстежень має бути зрозумілою як лікарю, так і пацієнту.

Діагностичний менеджмент пацієнтів із ГКР

Оскільки симптоми ГКР мають самообмежувальний характер, потреби в проведенні діагностичних досліджень, окрім збору анамнезу щодо можливих тригерних факторів, зазвичай не виникає. Виняток становить підозра на розвиток ГКР, пов'язаної з харчовою алергією, що розвивається за механізмом

гіперчутливості негайного типу в сенсibilізованих пацієнтів або осіб із підвищеною чутливістю до лікарських засобів, особливо до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). У вказаних випадках може бути корисним дослідження на наявність алергії і навчання пацієнта, що дасть змогу уникнути повторного впливу відповідних тригерних факторів.

Чи потрібно проводити рутинні клінічні обстеження при ГКР?

Не рекомендується проведення будь-яких рутинних клінічних обстежень серед пацієнтів із ГКР	↓ ↓	Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
--	-----	--

Алгоритм діагностики ХСКР

Обстеження пацієнтів із ХСКР передбачає 7 головних цілей (табл. 5) [34]:

1. Підтвердження діагнозу і виключення диференційних діагнозів.
2. Виявлення основних причин захворювання.
3. Виявлення відповідних умов, які можуть впливати на активність захворювання.
4. Виявлення супутніх захворювань.
5. Виявлення наслідків ХСКР.
6. Оцінку предикторів тяжкості перебігу захворювання і відповіді на лікування.
7. Моніторинг активності захворювання, його впливу на якість життя і контролю хвороби.

В усіх пацієнтів із ХСКР діагностична програма передбачає:

- ретельний збір анамнезу;
- фізикальне обстеження (у тому числі огляд фотографій уртикарних висипань і/або АНН);
- проведення основних лабораторних аналізів і оцінки активності, впливу і контролю захворювання.

До основних лабораторних обстежень належать ЗАК + ф., СРБ і/або ШОЕ у всіх пацієнтів, а також ІgE загальний і Іg-анти-ТПО у хворих, які перебувають під наглядом спеціаліста. На основі результатів, отриманих за допомогою перелічених заходів, подальші дослідження можуть бути проведені за наявності показань.

Які рутинні обстеження слід здійснювати у пацієнтів із ХСКР?

Рекомендується проводити обмежену кількість досліджень. До базових лабораторних обстежень належать: ЗАК + ф., СРБ і/або ШОЕ, а в спеціалізованій медичній практиці – загальний ІgE, ІgG анти-ТПО та інші біомаркери, якщо це необхідно. Подальші діагностичні заходи рекомендуються здійснювати на основі анамнезу і результатів огляду, особливо в пацієнтів із тривалим і/або неконтрольованим захворюванням	↑ ↑	Консенсус (згода >75% учасників). Консенсус експертів
--	-----	--

Чи потрібно проводити рутинні діагностичні заходи у пацієнтів із ХІКР?

З метою діагностики ХІКР рекомендується використовувати провокаційні проби. Рекомендується використовувати визначення порогового рівня провокації та УСТ для оцінки активності захворювання і контролю стану пацієнтів із ХІКР відповідно	↑ ↑	Сильний консенсус (згода >90% учасників). Консенсус експертів
---	-----	--

Підтвердження діагнозу ХСКР і виключення диференційних діагнозів

Поява уртикарного висипу або АНН також може бути ознакою захворювань, відмінних від ХСКР (рис. 1). У пацієнтів, які скаржаться виключно на уртикарний висип (і в яких немає АНН), необхідно виключити перш за все уртикарний васкуліт і автозапальні захворювання, такі як синдром Шнітцлера або КАПС. На противагу цьому, за наявності виключно рецидивного АНН (і відсутності уртикарних висипань) диференційну діагностику слід проводити з брадикінін-опосередкованим АНН, зокрема АНН, індукованим інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), або спадковим АНН (рис 1).

Диференційна діагностика в пацієнтів із ХСКР проводиться за допомогою детального збору анамнестичних даних (див. рисунок 1) і підтверджується результатами базових лабораторних обстежень, наприклад СРБ і/або ШОЕ, ЗАК + ф.

Подальший алгоритм діагностики необхідно здійснювати лише відповідно до анамнестичних даних, даних фізикального огляду й основних лабораторних обстежень.

Таблиця 4. Рекомендовані діагностичні обстеження при найпоширеніших підтипах КР

Тип	Підтип	Рутинні (рекомендовані) обстеження	Розширена діагностична програма ^a (на основі анамнезу) проводиться з метою виявлення основних причин або тригерних факторів і для виключення можливого диференційного діагнозу за показаннями
СКР	ГСКР	Не проводяться	Не проводиться ^b
	ХСКР	Розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули (ЗАК + ф.). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і/або рівень С-реактивного білка (СРБ) сироватки крові. Рівень ІgG-антитіл до тиреопероксидази (анти-ТПО) і загального ІgE ^c	Уникнення підозрюваних провокувальних факторів (наприклад, медикаментів). Діагностичні обстеження (у довільному порядку): (I) виключення інфекційних захворювань (наприклад, <i>Helicobacter pylori</i>); (II) виявлення функціональних автоантитіл (наприклад, тест активації базофілів); (III) виключення захворювань щитоподібної залози (оцінка рівня гормонів щитоподібної залози і наявності автоантитіл); (IV) дослідження для виключення алергії (шкірні проби і/або тест на уникнення потенційних алергенів, наприклад елімінаційна дієта); (V) виявлення супутньої ХІКР [45]; (VI) виключення тяжких системних захворювань (наприклад дослідження рівня триптази); (VII) та ін. (наприклад, біопсія ураженої шкіри)
ІКР	Холодова КР	Холодова проба і тест порогових рівнів ^{c, d}	ЗАК, ШОЕ, СРБ, криопротейни з метою виключення інших захворювань, особливо інфекційних [160]
	КР сповільненого типу від тиску	Проба із застосуванням тиску і тест порогових рівнів ^{c, d}	Не проводиться
	Теплова КР	Теплова проба і тест порогових рівнів ^{c, d}	Не проводиться
	Сонячна КР	Тест з УФ і видимим світлом різної довжини хвиль і тест порогових рівнів ^c	Виключити інші фотодерматози
	Симптоматичний дермографізм	Виявити дермографізм за допомогою механічного впливу (наприклад, нанесення штрихів шпателем) і тест порогових рівнів ^{c, d}	ЗАК + ф., ШОЕ або СРБ
	Вібраційний АНН	Провокаційна проба із застосуванням вібрації (наприклад, за допомогою лабораторного обладнання – вортекс-міксер) ^d	Не проводиться
	Аквагенна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів ^d	Не проводиться
	Холінергічна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів ^d	Не проводиться
Контактна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів ^d	Не проводиться	

^a Залежно від підозрюваної причини, ^b Якщо стан не підтверджується анамнезом захворювання, наприклад алергією, ^c Усі проби здійснюються із застосуванням різних рівнів потенційного тригера для визначення порогового рівня, ^d Детальніше про провокаційні і порогові тести див. посилання 45, ^e Стосується пацієнтів, які перебувають у спеціалізованому лікувальному закладі.

Таблиця 5. Основні завдання діагностичного менеджменту пацієнтів із ХСКР [34]

Анамнез	Фізикальне обстеження ^a	Основні лабораторні обстеження ^b	Контрольний тест на КР (УСТ)
Підтвердження діагнозу	Виключення диференційних діагнозів		
Причина	Пошук ознак ХСКР ^{patI} , ХСКР ^{patIIb}		
Ко-фактори	Виявлення потенційних тригерів, обтяжувальних умов		
Супутні захворювання	Наприклад, перевірити наявність ХІКР, автоімунітету, стан психічного здоров'я		
Наслідки	Наприклад, виявити порушення сну, дистрес, оцінити сексуальне здоров'я, працездатність, соціальну активність		
Предиктори тяжкості захворювання	Оцінити потенційні фактори, що можуть впливати на тяжкість перебігу захворювання або неадекватну відповідь на лікування		
Моніторинг	Відстеження активності, вплив і контроль ХСКР		

^a У тому числі огляд фотографій уртикарних висипань і/або АНН, ^b ЗАК + ф., ШОЕ і/або рівень СРБ, ІgE загальний, анти-ТПО, для пацієнтів, які перебувають під наглядом спеціаліста.

Чи потрібно проводити диференційну діагностику в пацієнтів із ХСКР?

Рекомендується розглянути проведення диференційної діагностики в усіх пацієнтів з ознаками або симптомами ХКР згідно з алгоритмом поточних рекомендацій



Сильний консенсус (згода 100% учасників).
Консенсус експертів

Виявлення основних причин захворювання

Хоча патогенез ХСКР досі не повністю вивчений, відомо, що ознаки і симптоми захворювання зумовлені активацією мастоцитів шкіри з подальшим вивільненням медіаторів і їхньої дією.

На основі останніх даних відомо, що причинами розвитку ХСКР можуть бути: автоімунітет I типу (автоімунна КР I типу з утворенням автоантитіл IgE до автоантигенів (ХСКР^{аіТ1})) і автоімунітет ІІ типу (автоімунна ХСКР ІІ типу з автоантитілами, які активують мастоцити (ХСКР^{аіТІІ})). Механізми дегрануляції мастоцитів шкіри в разі ХСКР унаслідок невідомих причин поки що не вивчені.

Збір анамнезу і фізикальне обстеження можуть надати інформацію про основні причини виникнення захворювання. Результати основних лабораторних обстежень, проведених у пацієнтів із ХСКР, можуть допомогти диференціювати ХСКР^{аіТ1} від ХСКР^{аіТІІ}. Так, рівні СРБ частіше підвищуються у випадку ХСКР^{аіТ1}, натомість рівні еозинофілів і базофілів будуть нижчими в разі ХСКР^{аіТІІ}.

Крім того, допоміжним є визначення рівнів IgG-анти-ТРО і загального IgE і основних лабораторних обстежень у пацієнтів із ХСКР, які перебувають у спеціалізованому медичному закладі. Так, у хворих на ХСКР^{аіТІІ} частіше буде виявлятися низький або дуже низький рівень загального IgE і підвищений рівень IgG-анти-ТРО. Крім того, високе співвідношення рівнів IgG-анти-ТРО до загального IgE наразі є найкращим сурогатним маркером ХСКР^{аіТІІ}. Більш розширені обстеження, такі як тест на активацію базофілів у випадку ХСКР^{аіТІІ}, можуть забезпечити точніше встановлення діагнозу. Доцільність проведення останніх має бути заснована на даних анамнезу, фізикального огляду і результатів основних лабораторних обстежень.

До інших першопричин належать: активне захворювання щитоподібної залози, інфекції, запальні процеси, харчові продукти і лікарські засоби. Треба зазначити, що перелічені стани можуть бути як причиною, так і лише обтяжливим фактором (див. нижче).

Не рекомендується проводити інтенсивні і дорогі програми загального скринінгу причин КР. Важливим є те, що в різних частинах світу можуть бути значні відмінності в частоті основних причин, натомість регіональні відмінності є недостатньо дослідженими і вивченими.

Виявлення відповідних умов, які можуть впливати на активність захворювання

Виявлення певних чинників, які можуть впливати на активність ХСКР, і факторів, які загострюють її перебіг (зокрема лікарські засоби, харчові продукти, стрес та інфекції), може допомогти клініцистам і пацієнтам оцінити, а іноді й вплинути на перебіг ХСКР.

Деякі медикаменти можуть спровокувати загострення ХСКР. Найчастіше це НПЗП (що спостерігається в 1 з 4 пацієнтів із ХСКР). Виняток становлять парацетамол і/або інгібітори ЦОГ-2, що вважаються безпечнішими варіантами для застосування в пацієнтів із ХСКР. Відповідно, лікарі мають розпитувати пацієнтів щодо факту прийому ними НПЗП, у тому числі за потреби, і повідомити про те, що уникнення застосування деяких НПЗП може запобігти загостренню ХСКР. Провокаційні проби зазвичай неінформативні.

Харчові продукти також можуть стати причиною загострення ХСКР, саме тому лікарі мають обов'язково розпитувати пацієнтів про зв'язок між появою симптомів і споживанням певної їжі. Залежно від цього дієти з низьким умістом гістаміну та псевдоалергенів можна розглядати як додатковий індивідуальний діагностичний захід.

Діагностичної дієти потрібно дотримуватися лише протягом обмеженого часу (3-4 тиж) з метою уникнення розвитку побічних ефектів і ризиків порушення безпеки. Важливо, що діагностична дієта не має затримувати початок ефективного лікування [24].

Вважають, що стресові фактори можуть погіршувати перебіг ХСКР. Так, близько третини пацієнтів із ХСКР вважають стрес

фактором, що обтяжує перебіг їхнього захворювання. Лікарям потрібно розпитувати пацієнтів про вплив стресу на вираженість симптомів КР та інформувати їх про користь уникнення стресових ситуацій для запобігання загостренням.

Виявлення коморбідних станів і наслідків для здоров'я у пацієнтів із ХСКР

Найпоширенішими супутніми захворюваннями у пацієнтів із ХСКР є ХІКР, автоімунні захворювання та алергія. Поширеними наслідками ХСКР вважають психічні розлади, зокрема депресію і тривогу, сексуальну дисфункцію, порушення сну. Результати збору анамнестичних даних пацієнта, фізикального огляду або основного обстеження, які можуть бути свідченням супутньої патології або наслідку ХСКР, мають спонукати до подальших пошуків причини, наприклад скринінгу конкретних захворювань за допомогою опитувальників, провокаційних проб, подальших лабораторних досліджень або направлення до спеціаліста.

Оцінка предикторів тяжкого перебігу захворювання і відповіді на лікування

У пацієнтів із ХСКР тривалість і активність захворювання, а також відповідь на лікування пов'язані з певними клінічними характеристиками й лабораторними маркерами. Хоча жоден із показників не є точним предиктором тяжкого перебігу, вони можуть допомогти лікарям проінформувати своїх пацієнтів щодо тяжкості та очікуваної тривалості захворювання, а також того, чого треба очікувати від призначеного лікування. Так, наявність супутньої ХІКР, високої активності захворювання, підвищеного рівня СРБ і/або АНН вказують на ймовірність тривалого перебігу ХСКР та поганої відповіді на терапію антигістамінними препаратами (АГП) [14, 25, 26].

Оцінка активності захворювання, впливу на якість життя і контролю захворювання

Важливо оцінювати активність, вплив на якість життя і контроль захворювання під час першого та кожного наступного візиту пацієнта. З цією метою використовують валідовані показники результатів, про які повідомляють пацієнти (patient-reported outcome measures, PROMs), а саме: шкалу оцінки активності КР (urticaria activity score; UAS), у тому числі тижневий показник активності КР (UAS7), розрахований на основі оцінки основних симптомів захворювання пацієнтом за 24 год протягом 7 днів поспіль; шкалу оцінки активності АНН (the angioedema activity score; AAS); опитувальник з оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на ХКР (the chronic urticaria quality of life questionnaire; CU-Q2oL); опитувальник з оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на АНН (the angioedema quality of life questionnaire – AE-QoL); тест контролю симптомів КР (urticaria control test; UCT) і тест контролю АНН (angioedema control test; AECT) [27, 28].

У пацієнтів із ХСКР, в яких спостерігають уртикарний висип, активність захворювання як у клінічній практиці, так і в рамках клінічних досліджень слід оцінювати за допомогою UAS7 (табл. 6), що являє собою уніфіковану просту систему оцінки, запропоновану в останній версії Керівництва, яку було затверджено [29, 30]. UAS7 ґрунтується на оцінці вираженості основних ознак і симптомів КР (пухирі та свербіж), задокументованих пацієнтом. Зважаючи на варіабельну активність КР, загальну активність захворювання слід вимірювати, рекомендуючи пацієнтам здійснювати самооцінку симптомів один раз на добу протягом 7 днів. UAS7 необхідно використовувати в рутинній клінічній практиці для визначення активності захворювання і відповіді на лікування в пацієнтів із ХСКР.

У пацієнтів із симптомами АНН з/без уртикарних висипань використовують AAS (табл. 7) [31]. Серед хворих, в яких спостерігають і АНН, і пухирі, потрібно використовувати обидві шкали (UAS7 і AAS).

Не менш важливою як у клінічній практиці, так і в рамках клінічних досліджень є оцінка впливу захворювання на якість життя, а також контролю захворювання. CU-Q2oL слід використовувати для визначення погіршення якості життя в пацієнтів із ХСКР та уртикарними висипаннями. Пацієнтам

Продовження на стор.

Оцінка	Ступінь вираженості пухирів	Ступінь вираженості свербіжу
0	Немає	Немає
1	Незначно виражені (<20 пухирів / 24 год)	Незначно виражений (є, однак не турбує і не спричинює неприємних відчуттів)
2	Помірно виражені (20–50 пухирів / 24 год)	Помірно виражений (турбує, однак не впливає на повсякденну активність і сон)
3	Сильно виражені (>50 пухирів / 24 год чи великі ділянки пухирів, що зливаються)	Сильно виражений (сильний свербіж, який достатньо турбує і порушує повсякденну активність і сон)

Примітка: для UAS7 сумарна кількість балів (0-3 для пухирів + 0-3 для свербіжу) протягом 24 год підсумовується за період 7 днів і становить від 0 до 42 балів.

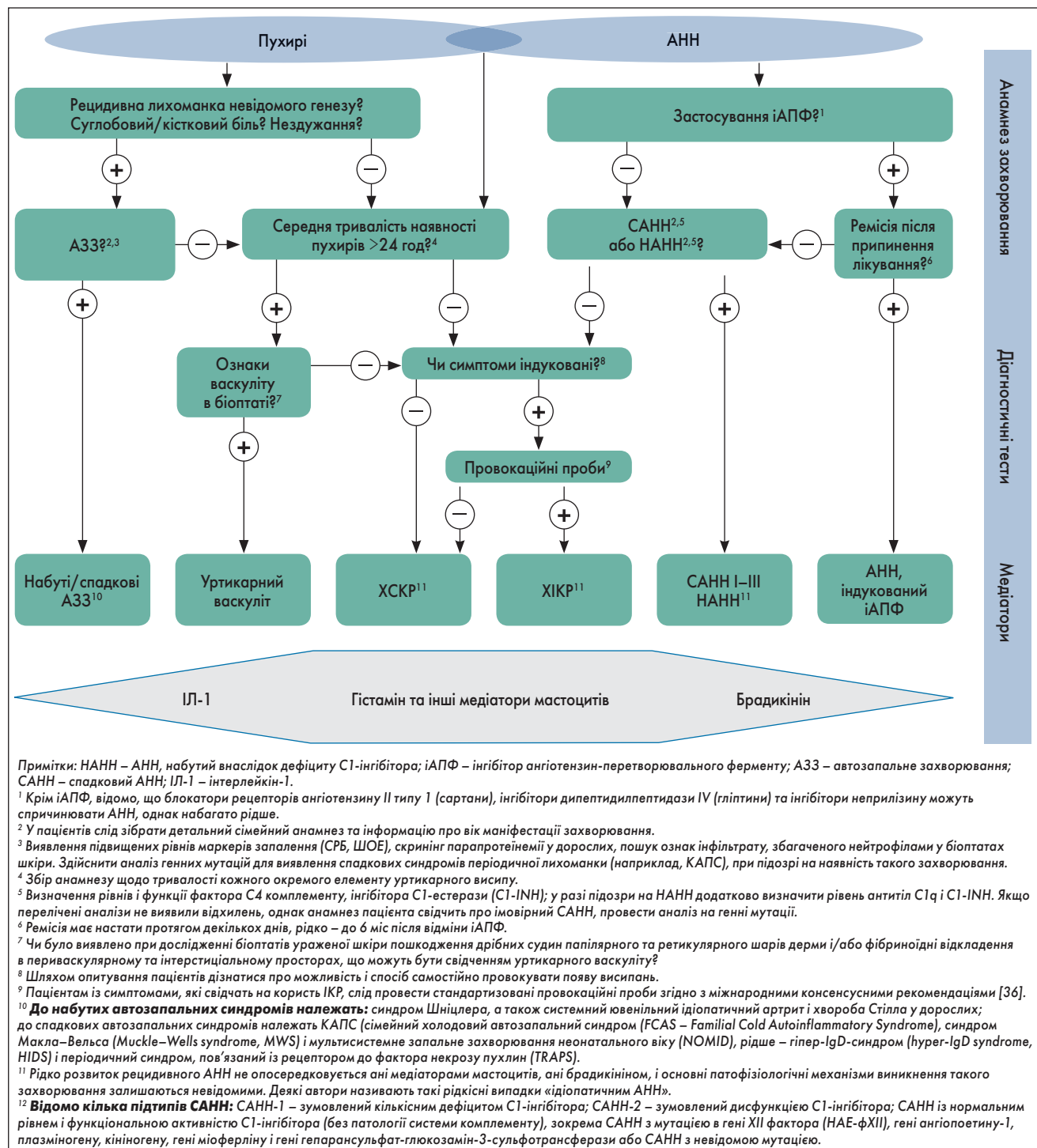


Рис. 1. Алгоритм діагностики в пацієнтів з уртикарними висипаннями і/або АНН, що тривають довше 6 тиж

Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA²LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'яркою

Перегляд і редакція 2021 р.

Продовження. Початок на стор.

із ХСКР із симптомами АНН з/без уртикарних висипань необхідно застосовувати опитувальник AE-QoL. Пацієнтам із ХСКР, які мають і уртикарні висипання, і АНН, потрібно використовувати обидві шкали (CU-Q2oL і AE-QoL).

Важливим інструментом для оцінки контролю захворювання є тест контролю КР (UCT), який необхідно використовувати в пацієнтів із ХСКР, які мають пухирі з/без АНН. У пацієнтів із ХСКР, в яких розвивається АНН з/без уртикарних висипань, використовують тест контролю АНН (АЕСТ). При поєднанні уртикарних висипань і АНН застосовують обидві шкали – UCT і АЕСТ.

UCT можна використовувати для оцінки контролю захворювання в пацієнтів із ХСКР і ХІКР [32, 33]. UCT являє собою простий інструмент, що складається з чотирьох пунктів, де чітко визначено межі «добре контрольованої» і «погано контрольованої» ХСКР. Він може бути застосований для оцінки контролю захворювання за останні 4 тиж. Також доступна версія UCT із можливістю контролю за 7 днів (UCT7). Максимальна кількість балів при відповідях на запитання становить 16 і свідчить про повний контроль хвороби. Порогове значення UCT, що свідчить про добре контрольований перебіг захворювання, становить 12 із 16 можливих балів.

Для пацієнтів із ХСКР з АНН та іншими формами рецидивного АНН був розроблений АЕСТ, що дає змогу кількісно оцінити контроль захворювання [27]. Існують дві версії АЕСТ: одна з 4-тижневим періодом контролю, а інша – з 3-місячним. АЕСТ, як і UCT, складається лише з чотирьох питань. Межа для добре контрольованого захворювання становить 10 балів. І UCT, і АЕСТ прості у використанні, заповненні та підрахунку кількості балів. Використання цих тестів може допомогти у прийнятті рішень щодо подальшої тактики лікування таких хворих.

Чи треба проводити оцінку активності, впливу та контролю хвороби в пацієнтів із ХСКР?	
У пацієнтів із ХСКР рекомендується оцінювати активність, вплив і контроль захворювання під час кожного візиту	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Які інструменти потрібно застосовувати для оцінки й моніторингу активності захворювання серед пацієнтів із ХСКР?	
Для оцінки активності захворювання серед пацієнтів із ХСКР рекомендується застосовувати UAS7 і/або AAS	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Які інструменти необхідно використовувати для оцінки й моніторингу порушення якості життя в пацієнтів із ХСКР?	
Для оцінки якості життя в пацієнтів із ХСКР рекомендується використовувати CU-Q2oL і/або AE-QoL	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Які інструменти слід використовувати для оцінки й моніторингу контролю захворювання в пацієнтів із ХСКР?	
Для оцінки контролю захворювання в пацієнтів із ХСКР рекомендується використовувати UCT і/або АЕСТ	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

Алгоритм діагностики ХІКР

У пацієнтів із ХІКР діагностику проводять згідно з рекомендаціями консенсусу щодо визначення, діагностики й лікування ХІКР [34]. Алгоритм діагностики спрямований на виключення диференційного діагнозу, визначення підтипу ХІКР, а також порогових значень тригерних чинників [34]. Останній пункт є важливим, оскільки дає змогу оцінити активність захворювання і відповідь на отримане лікування.

Для більшості підтипів ХІКР доступні затверджені інструменти для проведення провокаційних проб [34]. Прикладами є методи діагностики холодової і теплової КР, зокрема пристрій для проведення провокаційної проби на основі елемента Пелтьє (TempTest®) [35]. Також було розроблено метод діагностики симптоматичного дермографізму (дермографометр FricTest) [36, 37] і КР сповільненого типу від тиску (дермографічний тестер). Для діагностики холінергічної КР доступний градуйований провокаційний тест із використанням, наприклад, пульс-контрольованої ергометрії [38, 39]. У пацієнтів із контактною або аквагенною КР слід проводити відповідні шкірні провокаційні проби [34].

Контроль захворювання в пацієнтів із ХІКР необхідно оцінювати за допомогою тесту порогових рівнів, а також UCT і АЕСТ. Для деяких підтипів ХІКР доступні або розробляються показники активності та впливу захворювання, які реєструють пацієнти [39, 40].

Діагностика ХКР в дітей

КР може виникати в пацієнтів усіх вікових категорій, у тому числі немовлят і дітей молодшого віку. Останні дані свідчать про те, що в дітей поширеність ХІКР і ХСКР, характеристики захворювання, основні причини ХСКР та реакція на лікування є дуже схожими до таких у дорослих [41-48]. Діагностичний алгоритм ХСКР у дітей має такі самі цілі, як у дорослих. Важливо виключити диференційний діагноз, особливо увагу приділивши КАПС – рідкісному захворюванню, що характеризується наявністю висипань, схожих на КР, і проявляється в дитячому віці [49].

Якщо є змога, залежно від віку дитини, слід оцінювати активність, вплив і контроль захворювання за допомогою тих самих інструментів оцінки, що й у дорослих. Хоча треба зазначити, що нині немає затверджених специфічних для дитячого віку методів оцінки активності захворювання. Треба виявити тригери загострення і, за наявності показань, здійснити пошук основних причин, які можуть бути схожими на причини виникнення захворювання в дорослих. У дітей із ХІКР потрібно проводити аналогічні провокаційні проби і визначення порогових рівнів тригерів (наскільки це можливо в умовах вікового комплаєнсу).

Лікування КР

Основні принципи лікування КР

1. Основною метою менеджменту пацієнтів із ХКР є лікування захворювання до повного зникнення симптомів. Терапія має бути якомога більш ефективною і безпечною, що дає змогу досягти показника UAS7 на рівні 0, повного контролю захворювання та нормалізації якості життя.

2. Оптимальний терапевтичний підхід до лікування пацієнтів із ХКР має охоплювати:

- пошук і, за можливості, елімінацію основних причин захворювання;
- уникнення впливу провокувальних факторів;
- індукцію толерантності;
- фармакологічне лікування для запобігання вивільненню медіаторів мастоцитів і/або дії останніх.

3. Під час менеджменту пацієнтів слід використовувати методику «крок вверх – крок вниз» з метою корекції алгоритму лікування відповідно до перебігу захворювання за принципом «оцінка, корекція, дія, повторна оцінка» (рис. 2). Пацієнти потребують адекватного консультивання щодо безперервного лікування і використання валідованих показників результатів, про які вони повідомляють (PROMs), особливо UAS.

Чи має лікування пацієнтів із КР бути спрямоване на повний контроль захворювання?	
Рекомендується намагатися досягти повного контролю симптомів КР, враховуючи безпеку і якість життя кожного окремого пацієнта настільки, наскільки це можливо	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

Ідентифікація та елімінація основних причин захворювання та уникнення провокувальних чинників

На жаль, усунення основних причин захворювання в більшості пацієнтів із КР є неможливим. Зокрема, як у випадку ХІКР, так і в більшості пацієнтів із ГСКР причини виникнення симптомів залишаються неідентифікованими, натомість найпоширеніші основні причини ХСКР, як І, так і ІІв типу, не можуть бути усунені. У деяких дослідженнях було продемонстровано зниження рівня автоантитіл за допомогою плазмаферезу, що принесло тимчасову користь у деяких тяжко хворих пацієнтів із ХСКР [50], однак досвід такого лікування і кількість доказів є обмеженими, а витрати на таку терапію – високими.

На противагу цьому уникнення провокувальних чинників, за можливості, може бути корисним щодо полегшення редукції симптомів у пацієнтів із КР [51]. До прикладу в пацієнтів із ХІКР недопущення впливу специфічних визначених тригерів для розвитку ознак і симптомів, наприклад, холоду при холодовій КР, дасть змогу зменшити активність захворювання. У пацієнтів із ХСКР запобігання дії індивідуально значущих неспецифічних тригерів, наприклад стресу або прийому НПЗП, може допомогти зменшити частоту загострень захворювання. Уникнення пацієнтами з ХІКР і ХСКР призводить до помітного погіршення

Таблиця 7. Шкала оцінки активності АНН (AAS)

Оцінка	Питання	Варіанти відповіді
–	Чи був у вас епізод набряку за останні 24 год?	Ні/Так
0-3	В який час доби був наявний епізод(и) набряку? (Будь ласка, відмітьте усі відповідні проміжки часу)	0:00-8:00, 8:00-16:00, 16:00-24:00
0-3	Наскільки вираженим є/був дискомфорт, спричинений набряком/набряками (наприклад, біль, печіння, свербіж)?	Дискомфورتу немає/не було, легкий дискомфорт, помірний дискомфорт, сильний дискомфорт
0-3	Наскільки набряк (набряки) обмежує чи обмежував вашу повсякденну діяльність?	Немає обмеження, незначне обмеження, значне обмеження, неможливо займатися повсякденною діяльністю
0-3	Чи вважаєте ви, що даний епізод(и) набряку негативно вплинув (вплинули) на вашу зовнішність?	Ні, незначно, помірно, сильно
0-3	Як би ви оцінили тяжкість даного епізоду(-ів) набряку загалом?	Несуттєвий, легкий, помірний, сильний

Примітки: ААС складається з 5 питань. Значення між 0 та 3 розраховуються для кожного поля, яке може бути відзначене пацієнтом. Усі поля, відмічені пацієнтом, підсумовуються. Відповідно, мінімальне та максимальне значення ААС за 24 год дорівнюють 0 і 15. 7 балів сумарного числа днів ААС до суми балів ААС за тиждень (AAS7, 0–105), а сума балів 4 ААС за тиждень може бути підсумована до суми балів ААС за 4 тиж (AAS28, 0–420).

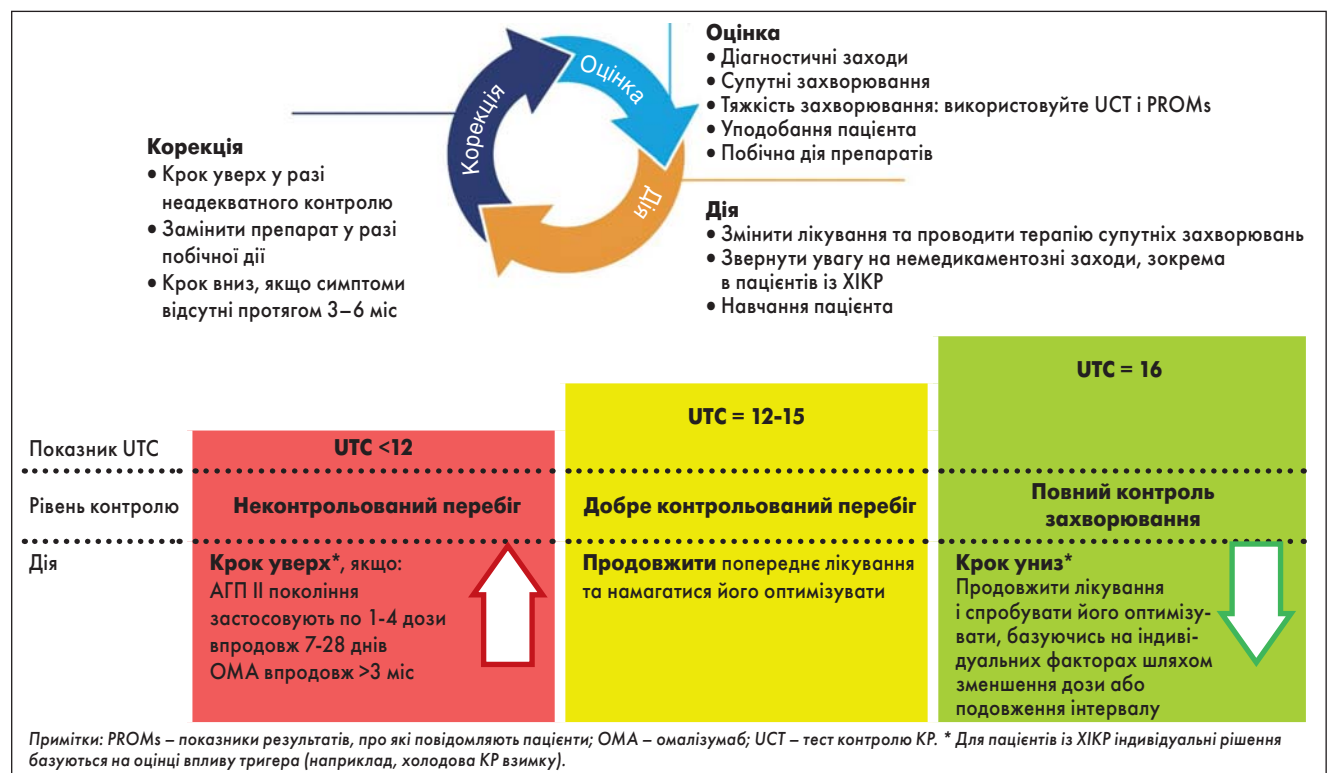


Рис. 2. ХКР: терапевтичні рішення і корекція лікування

якості життя, зокрема утримання від фізичних вправ пацієнтами з холінергічною КР або уникнення знаходження за межами призначення пацієнтів із сонячною КР.

Лікарські засоби

Якщо в ході обстеження пацієнта з КР виникла підозра щодо певних медикаментів як причинних факторів захворювання, їх треба повністю виключити або замінити іншим класом препаратів, якщо це необхідно. Лікарські засоби, що зумовлюють неалергічні реакції гіперчутливості (прототипами є НПЗП), можуть не лише спричинювати, але й посилювати вже наявні симптоми ХСКР. Відповідно, уникнення прийому препарату в останньому випадку дасть змогу покращити стан деяких пацієнтів і зменшити вираженість симптомів.

Чи слід рекомендувати пацієнтам із ХСКР припинити застосування препаратів, які, імовірно, можуть погіршувати перебіг захворювання, наприклад НПЗП?	
Пацієнтам із ХСКР рекомендується припинити прийом препаратів, які, імовірно, можуть погіршувати перебіг захворювання, наприклад НПЗП	Сильний консенсус (згода $\geq 90\%$ учасників). Консенсус експертів

Уникнення впливу визначених специфічних провокувальних чинників ХІКР

Уникнення специфічних визначених тригерів ХІКР може допомогти запобігти розвитку висипань і АНН, однак зазвичай для контролю захворювання цього недостатньо, що створює суттєвий тягар для пацієнта. Пацієнтам слід надавати інформацію, яка допоможе їм розпізнати й мінімізувати вплив провокувальних чинників. Наприклад, пацієнтам із КР сповільненого типу від тиску потрібно пояснити, що тиск визначається як вплив сили на певну ділянку тіла. Відповідно, прості заходи, такі як розширення ручки важких сумок для зменшення впливу тиску на певні ділянки тіла, може бути корисним для запобігання розвитку симптомів.

Аналогічні припущення стосуються і пацієнтів із холодовою КР, яким слід пам'ятати про вплив фактора охолодження в разі холодних вітрів. Для пацієнтів із сонячною КР коректне визначення діапазону довжини хвиль може бути корисним для правильного вибору сонцезахисних засобів або ламп з УФ-А-фільтром. Незважаючи на це, багато пацієнтів мають низький поріг до дії певного фізичного тригера, і, відповідно, повністю уникнути розвитку симптомів у такому разі практично неможливо.

Терапія інфекційних захворювань і запальних процесів

На відміну від ХІКР, повідомлялося про зв'язок активності ХСКР з різними запальними або інфекційними захворюваннями. Незважаючи на важливість питання, проведені дослідження демонструють суперечливі результати і мають методологічні обмеження.

До інфекційних захворювань, які можуть впливати на появу симптомів ХСКР, належать інфекції ШКТ, зокрема *H. pylori*, та бактеріальні інфекції носоглотки [52] (навіть якщо зв'язок із КР в окремого пацієнта не до кінця встановлений, а метааналіз демонструє загалом низький рівень доказів на користь проведення ерадикаційної терапії [52], слід виключити наявність інфікування *H. pylori*, зважаючи на асоціацію інфекції з раком шлунка [53]).

Паразитарна інвазія – рідкісна можлива причина ХСКР в країнах із високим рівнем доходу, яку слід усувати за наявності показань [52, 54].

Донедавна кишковий кандидоз також вважався одним із найважливіших факторів розвитку ХСКР [52], однак останні результати досліджень не підтвердили його значущої ролі у виникненні захворювання [55].

Крім інфекційних захворювань як потенційні провокувальні фактори ХСКР були ідентифіковані хронічні запальні процеси, спричинені іншими патологічними станами; їх розвиток може бути вторинним по відношенню до інфекцій. Це твердження особливо стосується гастриту, рефлюкс-езофагіту або запалення жовчних протоків і жовчного міхура [56, 57].

Таким чином, можна припустити, що успішна ерадикація *H. pylori*-інфекції чинитиме сприятливий вплив на вираженість ХСКР лише в тому разі, якщо супутні запальні процеси ШКТ, зокрема гастрит і езофагіт, буде виліковано [58]. Однак, як і в разі інфекційних захворювань, важко визначити, чи є будь-які з перелічених факторів значущими причинами ХСКР. Незважаючи на це, їх необхідно усувати, з огляду на зв'язок деяких захворювань із розвитком зловиясних новоутворень.

Уникнення стресових чинників

Хоча механізми розвитку стрес-індукованого загострення є недостатньо вивченими, деякі дані свідчать про те, що активність захворювання в пацієнтів із ХСКР може бути пов'язана зі впливом стресових чинників (як фізичних, так і емоційних) [59]. Необхідне проведення подальших досліджень, щоб охарактеризувати поширеність і актуальність ХСКР, зумовленої стресом, а також механізмів, що лежать в основі її розвитку.

Зниження рівня функціональних автоантитіл

Було продемонстровано, що завдяки прямому зниженню рівня функціональних автоантитіл за допомогою плазмаферезу

можна досягти тимчасової ремісії в деяких пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [50]. Через обмежений досвід і високу вартість цей метод терапії пропонується лише для пацієнтів із ХСКР з позитивними автоантитілами, які не реагують на всі інші методи лікування. Зниження рівня автоантитіл і потенційно активованих Т-клітин також можна досягти за допомогою імуносупресивних препаратів, таких як циклоспорин [60].

Дієта

IgE-опосередкована харчова алергія вкрай рідко є причиною виникнення ХСКР [61, 62]. У разі доведеної харчової алергії рекомендується виключити конкретні харчові алергени, що дасть можливість досягти ремісії протягом менш ніж 24 год. У деяких пацієнтів із ХСКР спостерігали псевдоалергічні реакції (не IgE-опосередковані реакції гіперчутливості) до харчових продуктів натурального походження та, у деяких випадках, до харчових добавок [61-66].

Псевдоалерген-фріє дієта, що передбачає вживання натуральних і штучних псевдоалергенів у низькій кількості, була випробувана в різних країнах [67]. До того ж дієта з низьким вмістом гістаміну також може покращити симптоми в деяких пацієнтів [68]. Доцільність дотримання таких дієт є суперечливою і ще не до кінця вивченою в добре розроблених подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Задля досягнення ефекту дієти слід дотримуватися протягом принаймні 2-3 тиж, перш ніж спостерігатимуться позитивні зміни. Цей вид лікування потребує комплаєнсу пацієнтів, а його успіх істотно залежить від географічних відмінностей у їжі і від харчових звичок. Необхідні додаткові дослідження впливу природних і штучних інгредієнтів продуктів харчування на виникнення симптомів КР.

Індукція толерантності

Індукція толерантності може бути корисною в пацієнтів із деякими підтипами ХІКР, зокрема холодовою, холінергічною і сонячною КР. Згідно з результатами деяких досліджень, у таких випадках нашвидкоруч проведена УФ-А-терапія була ефективною протягом 3 днів [69]. Недоліком є коротка тривалість індукції толерантності, що може тривати лише кілька днів, і потреба в постійній щоденній дії подразника лише на пороговому рівні. Індукція і підтримання толерантності часто не приймається пацієнтами, наприклад у разі холодової КР, коли для досягнення ефекту необхідно приймати щоденні холодні ванни/душ.

Симптоматичне фармакологічне лікування Основна мета фармакологічної терапії і потреби продовження лікування

Механізм дії лікарських засобів, що на сьогодні застосовують з метою лікування пацієнтів із КР, спрямований на медіатори мастоцитів, такі як гістамін, або активатори, такі як автоантитіла. Фармакодинаміка новітніх методів лікування, які наразі перебувають на етапі розробки, спрямована на пригнічення мастоцитів за допомогою гальмівних рецепторів або зменшення кількості мастоцитів. Загалом, основним завданням перелічених вище методів симптоматичного лікування є усунення симптомів у пацієнтів, доки захворювання не перейде у фазу спонтанної ремісії. Для цього фармакологічне лікування має тривати доти, доки в ньому не зникне потреба.

Наприклад, з метою запобігання виникненню уртикарних висипань і АНН неседативні АГП II покоління потрібно застосовувати щодня регулярно, а не за потреби. Доцільність застосування такої схеми лікування підтверджується профілем безпеки цієї групи лікарських засобів, результатами рандомізованих контрольованих досліджень і досліджень, проведених у реальних умовах [70, 71], а також їхнім механізмом дії, а саме зворотними агоністичними ефектами на H1-рецептор і стабілізацією неактивного стану останнього. Деякі пацієнти з ХІКР можуть мати користь від короткочасного профілактичного застосування АГП перед імовірною зустріччю з відповідним тригерним фактором.

АГП II покоління

АГП I покоління виявляють виражену антихолінергічну та седативну дію. Крім того, було описано, що ця група препаратів має високий потенціал фармакокінетичних лікарських взаємодій (зокрема, з алкоголем і деякими лікарськими засобами, такими як аналгетики, снодійні, заспокійливі й антидепресанти). Також застосування АГП I покоління може порушувати фазу швидкого сну і впливати на навчання і продуктивність.

Відповідно до позиції GA²LEN [72], настійно рекомендується більше не застосовувати АГП I покоління при лікуванні симптомів алергії як у дорослих, так і в дітей. Цю думку поділяють рекомендації BOO3 ARIA [73]. На основі переконливих доказів щодо потенційно серйозних побічних ефектів АГП I покоління (повідомлялося і про смертельні випадки передозування), останні не слід рутинно використовувати для лікування пацієнтів із ХКР як засоби першої лінії.

Сучасні АГП II покоління виявляють мінімальний седативний або неседативний ефект і не проявляють антихолінергічної активності [74]. Два представники АГП

II покоління, а саме астемізол і терфенадин, проявили кардіотоксичну дію в пацієнтів, які отримували інгібітори ізоформи цитохрому P450 (CYP) 3A4 (кетоконазол або еритромицин). Саме тому астемізол і терфенадин більше не доступні в більшості країн і не рекомендуються до використання.

Більшість, однак не всі, АГП II покоління було випробувано в пацієнтів із КР. Отримані дані підтверджують доцільність застосування біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину, лоратадину та рупатадину. **Рекомендується використовувати стандартні дози сучасних АГП II покоління для симптоматичної терапії КР першої лінії.** Однак неможливо надати жодних рекомендацій щодо вибору певного препарату, оскільки на сьогодні відсутні добре розроблені клінічні дослідження, в яких би порівнювали ефективність і безпеку всіх сучасних АГП II покоління серед хворих на КР.

Чи слід використовувати сучасні АГП II покоління як засоби терапії КР першої лінії?	
АГП II покоління рекомендується застосовувати як засоби терапії першої лінії всіх типів КР	Сильний консенсус (100% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Чи є доцільним збільшення в 4 рази стандартної дози АГП II покоління і чи слід віддавати перевагу такому лікуванню перед іншими методами терапії КР?	
Для терапії другої лінії пацієнтів із ХКР, які не відповідають на лікування стандартними дозами АГП II покоління, рекомендується збільшити дозу останніх у 4 рази, перш ніж розглядати інші методи лікування	Сильний консенсус ($\geq 90\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Чи слід застосовувати АГП II покоління регулярно чи лише за потреби?	
Пропонується регулярне застосування АГП II покоління для лікування пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус ($\geq 90\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Чи слід комбінувати різні АГП II покоління?	
Пропонується не використовувати одночасно різні АГП II покоління	Консенсус ($\geq 70\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Якщо не спостерігається покращення, чи слід застосовувати дози АГП II покоління, що перевищує початкову більш ніж у 4 рази?	
Не рекомендується застосовувати АГП II покоління в дозах, що перевищують стандартні більш ніж у 4 рази, у пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус ($\geq 90\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

У кількох дослідженнях було продемонстровано переваги застосування вищих доз АГП II покоління в пацієнтів із КР [75-77]. Наявні дані підтверджують доцільність щоденного застосування доз, що в 4 рази перевищують стандартні дози для біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину і рупатадину [75, 76, 78-81].

Результати досліджень демонструють, що деякі пацієнти з КР, в яких спостерігається недостатня відповідь на лікування стандартними дозами АГП II покоління, можуть отримати користь від підвищення дози, і це є кращим варіантом, ніж комбінувати різні АГП II покоління. Відповідно, таким пацієнтам рекомендується збільшити дозу до 4 разів (рис. 3). Пацієнти мають бути поінформовані про те, що не рекомендується збільшувати дозу АГП II покоління більш ніж учетверо, оскільки донині це не було досліджено. Наразі не надходило повідомлень про серйозні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням високих доз АГП та їх довгостроковим прийомом.

Омалізумаб

Омалізумаб – єдиний препарат, ліцензований для лікування пацієнтів із КР, в яких не спостерігається достатньої відповіді на застосування АГП II покоління. **Омалізумаб (анти-IgE) продемонстрував ефективність і безпеку при лікуванні пацієнтів із ХСКР** [82-87]. До того ж повідомляється про ефективність омалізумабу в пацієнтів із ХІКР [88-90], у тому числі холінергічною [91], холодовою [92, 93], сонячною [94], тепловою КР [95], симптоматичним дермографізмом [96, 97] і КР сповільненого типу від тиску [98].

У пацієнтів із ХСКР омалізумаб дає змогу запобігти розвитку пухирів і АНН [99], помітно покращує якість життя [100, 101], підходить для тривалого застосування [102], а також ефективний при рецидивах захворювання після відміни препарату [102, 103]. **Рекомендована початкова доза омалізумабу при лікуванні пацієнтів із ХСКР становить 300 мг кожні 4 тиж.** Дозування не залежить від рівня загального сироваткового IgE [104].

У пацієнтів із КР, в яких не спостерігається відповіді на лікування омалізумабом у ліцензованій дозі 300 мг 1 раз на 4 тиж, дозволено збільшувати дозу і/або скорочувати інтервали між прийомом препарату. Дослідження підтверджують застосування омалізумабу в дозах до 600 мг з інтервалом

Продовження на стор.



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв). 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. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Torsten Zuberbier, Amir Hamzah Abdul Latiff, Mohamed Abuzakouk та ін.

Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA²LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'янкою

Перегляд і редакція 2021 р.

Продовження. Початок на стор.

у 2 тиж у пацієнтів із недостатньою відповіддю на лікування стандартними дозами препарату [105-108]. Пацієнтів слід інформувати про те, що підвищення дози омалізамабу рекомендується лише за наявності суворих показань.

Чи слід застосовувати омалізамабу для додаткового лікування в пацієнтів, в яких не спостерігається відповіді на лікування високими дозами АГП II покоління?	
У пацієнтів із ХКР, які не реагують на високі дози АГП II покоління, рекомендується додатково призначити омалізамабу*, який наразі є ліцензованим препаратом для лікування ХСКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

Терапія циклоспорином

Пацієнтам із КР, в яких не спостерігається достатнього ефекту від лікування омалізамабом, необхідно рекомендувати терапію циклоспорином у дозі 3,5-5 мг/кг на добу. Циклоспорин являє собою імуносупресивний лікарський засіб, який здійснює помірний прямий вплив на вивільнення медіаторів мастоцитами [109, 110]. Ефективність застосування циклоспоринолу в комбінації із сучасним АГП II покоління в пацієнтів із КР була продемонстрована в декількох плацебо-контрольованих дослідженнях [60, 111, 112], а також у відкритих контрольованих дослідженнях [113].

Незважаючи на це, препарат не можна рекомендувати для стандартної терапії КР унаслідок більшої частоти виникнення побічних ефектів [111]. Застосування циклоспоринолу можна рекомендувати лише пацієнтам із тяжким перебігом захворювання, які не реагують на комбінацію високих доз АГП II покоління та омалізамабу. Проте циклоспорин має набагато кращі показники співвідношення ризик/користь порівняно з тривалим прийомом стероїдних препаратів.

Чи доцільно застосовувати циклоспорин для додаткового лікування пацієнтів, які не реагують на високі дози АГП II покоління?	
Циклоспорин пропонується для лікування пацієнтів із ХКР, які не реагують на комбінацію високих доз АГП II покоління та омалізамабу	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

Інші симптоматичні методи лікування

У деяких попередніх рандомізованих контрольованих дослідженнях було оцінено ефективність використання антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛР). Загалом на сьогодні рівень доказів ефективності застосування АЛР для лікування пацієнтів із КР є низьким, однак найбільш вивченим для монтелукасту.

Незважаючи на те що топічні КС часто й успішно застосовують при багатьох алергічних захворюваннях, користі їх застосування при КР доведено не було, за винятком КР від тиску на підшвах як засоби альтернативної терапії (низький рівень доказів).

Лікувальні дози СКС становлять від 20 до 50 мг/добу, визначені в еквіваленті за преднізолоном (дозування підходить лише для дорослих). Оскільки високі дози в довгостроковій перспективі можуть мати небажані ефекти, наполегливо не рекомендується використовувати ці препарати за межами спеціалізованих клінік. Хоча треба зазначити, що при ГКР і тяжких загостреннях ХСКР короткі курси пероральних КС (застосування до 10 днів)



Рис. 3. Алгоритм лікування ХКР (консенсус >70%)

можуть допомогти зменшити тривалість/активність захворювання [114, 115]. Необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки ефективності застосування КС при лікуванні пацієнтів із КР.

Чи слід використовувати пероральні КС для додаткової терапії пацієнтів із КР?	
Не рекомендується тривале застосування системних КС при лікуванні пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Пропонується розглянути короткий курс СКС як засобів «порятунку» в пацієнтів із тяжким загостренням ХКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

Оскільки тяжкість КР може варіювати, а спонтанна ремісія – наступити в будь-який момент, рекомендується проводити повторну оцінку необхідності продовження або альтернативного медикаментозного лікування кожні 3-6 міс (див. рис. 2).

Усі інші препарати, які не були зазначені в алгоритмі лікування (див. рис. 3), засновані на клінічних дослідженнях із низьким рівнем доказовості. Так, H2-антагоністи і дапсон, що були рекомендовані в попередніх версіях Керівництва, зараз вважаються такими, що мають недостатньо доказів, щоб підтримувати їх як рекомендовані засоби, однак вони все ще можуть мати значення через їх широку доступність у деяких країнах. Сульфасалазин, метотрексат, інтерферон, плазмаферез, фототерапія, внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) та інші варіанти лікування мають докази низької якості. Незважаючи на відсутність опублікованих доказів, усі ці препарати можуть бути корисними для окремих пацієнтів у відповідних клінічних умовах [116].

Чи слід застосовувати H ₂ -АГП для додаткового лікування пацієнтів, які не реагують на низькі або високі дози H ₁ -АГП II покоління?	
Неможливо надати рекомендацію за чи проти комбінованого використання H ₁ - і H ₂ -АГП в пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

Антагоністи фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) [117] і ВВІГ [118-121] на сьогодні рекомендовано використовувати лише в спеціалізованих центрах як крайній засіб (наприклад, антагоністи ФНП-α при КР уповільненого типу унаслідок тиску і ВВІГ при ХСКР) [122, 123].

Для лікування ХСКР і симптоматичного дермографізму як додаток до АГП-терапії можна рекомендувати УФ-В (вузкосмуговий УФ-В, TL01), УФ-А- та ПУВА-терапію протягом 1-3 міс [124-126], однак потрібно бути обережним у використанні цих методів унаслідок канцерогенних властивостей такого лікування.

У деяких подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях було продемонстровано, що деякі раніше запропоновані альтернативи лікування КР неефективні і їх не слід більше використовувати через низький рівень рекомендацій. До таких належать транексамова кислота і кромоглікат натрію при ХСКР [127, 128], ніфедипін при симптоматичному дермографізмі/КР [129] і колхіцин та індометацин при КР уповільненого типу від тиску. Однак для деяких підгруп пацієнтів можуть знадобитися подальші дослідження. Так, в одному з пілотних досліджень [145] пацієнтів із підвищеним рівнем D-димеру було виявлено імовірну ефективність терапії гепарином і транексамовою кислотою.

Чи можна рекомендувати якісь інші варіанти для лікування КР?	
Неможливо надати рекомендації щодо подальших варіантів стандартної терапії, однак вони можуть бути розглянуті в особливих випадках, наприклад якщо є фінансові чи юридичні обмеження для використання рекомендованого алгоритму лікування	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

Фармакотерапія КР в особливих груп пацієнтів

Діти
Багато хто з лікарів досі використовує АГП I покоління як препарати першої лінії для терапії дітей із КР, припускаючи, що профіль безпеки цих засобів більш відомий, ніж АГП II покоління, завдяки тривалішому досвіду застосування. Однак відомо, що АГП I покоління мають нижчий профіль безпеки порівняно з АГП II покоління, відповідно, їх застосування більше не рекомендується як терапія першої лінії в дітей із КР.

До АГП II покоління з доведеною ефективністю і безпекою в педіатричній популяції належать: біластин [131], цетиризин [132], дезлоратадин [133, 134], фексофенадин [135], левоцетиризин [136], лоратадин [132] і рупатадин. Під час вибору АГП II покоління для лікування дітей із КР слід

враховувати вік пацієнта і доступність препарату, тому що зареєстровані препарати цієї фармакологічної групи можуть розрізнятися за віковими обмеженнями й лікарськими формами.

Для дітей молодшого віку найзручнішими є рідкі лікарські форми (розчин, сироп) і швидко розчинні таблетки, що диспергуються. Однак не всі представники АГП II покоління випускають у таких формах. Усі подальші рішення щодо лікування дітей мають базуватися на індивідуальному підході і прийматися з обережністю, оскільки застосування високих доз АГП і подальші варіанти лікування в дітей із КР є недостатньо вивченими. Крім того, короткий курс КС за показаннями слід використовувати в дітей обмежено.

Чи слід застосовувати аналогічний алгоритм лікування КР в дітей?	
Пропонується використовувати такий самий алгоритм лікування (наприклад, дозування з урахуванням маси тіла) у дітей із ХКР з обережністю	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

Вагітні і жінки, які годують груддю

Вагітним жінкам необхідно повідомити, що жоден препарат не може вважатися абсолютно безпечним. Вважається, що всім вагітним слід уникати застосування будь-якого системного лікування, особливо в першому триместрі. З іншого боку, вагітні жінки мають право на найкращий можливий варіант лікування. На сьогодні не надходило жодних повідомлень про вроджені вади розвитку новонароджених, виношених жінками, які застосовували сучасні АГП II покоління під час вагітності. Утім доступні лише невеликі дослідження для цетиризину [137] і один великий метааналіз для лоратадину [138].

За потреби застосування АГП II покоління вагітним пропонується віддавати перевагу лоратадину з можливістю екстраполяції на дезлоратадин і цетиризин з можливістю екстраполяції на левоцетиризин. При застосуванні лоратадину потрібно пам'ятати, що препарат метаболізується в печінці, це не стосується його метаболіту дезлоратадину. Необхідно уникати застосування АГП I покоління [72]. Усі АГП можуть потрапляти в грудне молоко у низьких кількостях. Саме тому матерям, які годують груддю, треба віддавати перевагу АГП II покоління задля уникнення седативного впливу АГП I покоління на немовлят.

Повідомляється, що застосування омалізамабу під час вагітності є безпечним і на сьогодні немає повідомлень про його тератогенний вплив [139-142]. Усі подальші рішення щодо лікування вагітних мають базуватися на індивідуальному підході і прийматися з обережністю. Перевагу потрібно віддавати препаратам із задовільним співвідношенням ризик/користь з огляду на тератогенність і ембріотоксичність. Наприклад, хоча циклоспорин і не виявляє тератогенного впливу, він чинить ембріотоксичний вплив на тваринних моделях і пов'язаний із передчасними пологамі та низькою масою тіла при народженні. Незалежно від того, чи є переваги від застосування циклоспоринолу для лікування ХКР під час вагітності, ризики для вагітних жінок мають бути визначені в кожному конкретному випадку.

Чи слід застосовувати аналогічний алгоритм лікування КР у вагітних і жінок у період лактації?	
Аналогічний алгоритм лікування КР пропонується використовувати з обережністю як вагітним, так і годуючим жінкам і лише після оцінки співвідношення користь/ризик. Препарати, які протипоказані або не підходять під час вагітності, застосовувати не слід	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

Висновки

На сьогодні АГП II покоління та омалізамабу є єдиними зареєстрованими препаратами для лікування ХСКР. Сучасний рівень клінічної медицини вказує на необхідність подальших досліджень нових методів діагностики й лікування ХСКР і ХКР, а також пошуку інструментів для оцінки динаміки захворювання й ефективності терапії, що проводиться. Дослідники дуже оптимістично оцінюють майбутнє розробок нових лікарських препаратів для лікування ХСКР, оскільки вже сьогодні проходять наукові дослідження з використанням кількох інноваційних стратегій, спрямованих на пригнічення передачі сигналів, що регулюють активацію і накопичення мастоцитів; інгібування внутрішньоклітинних шляхів активації та дегрануляції мастоцитів і, нарешті, пригнічення активації мастоцитів за допомогою зв'язування з інгібуючими рецепторами.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд T. Zuberbier et al. «The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria». Allergy. 2021;00:1-33.

Повну версію дивіться: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15090>

Підготувала Лілія Нестеровська