

Проблема хронічної кропив'янки

Частина 2: фармакологічне лікування, хронічна індукована кропив'янка, кропив'янка в особливих ситуаціях

Продовження. Початок №1(58)-2(59), с.18

Нещодавні дослідження розширили знання про імунологічні механізми хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК) і ангіоневротичного набряку (АНН) та відкрили можливості для розробки нових методів лікування, спрямованих на конкретні молекулярні мішені захворювання.

Ключові слова: хронічна спонтанна кропив'янка, хронічна індукована кропив'янка, антигістамінні препарати, омалізумаб, циклоспорин-А, імунобіологічна терапія

Комплексні терапевтичні підходи до лікування ХСК і хронічної індукованої кропив'янки

Медикаментозне лікування

Лікування хронічної кропив'янки (ХК), а саме поетапний протокол терапії залежно від тяжкості симптомів і відповіді на лікування, описано в різних національних і міжнародних рекомендаціях [5-8]. Проте між Північноамериканськими та міжнародними рекомендаціями є деякі відмінності [9].

Антигістамінні препарати

Неседативні H₁-антигістамінні препарати (НС АГП) II покоління в міжнародних і Північноамериканських практичних рекомендаціях є ліками першої лінії для лікування ХК, з огляду на їхню відносну ефективність і безпеку. У разі відсутності відповіді на затверджені дози НС АГП дозування можуть бути збільшені вчетверо (2 етап лікування) для підвищення ефективності та без виникнення побічних ефектів [6].

При комбінуванні АГП не спостерігають позитивних терапевтичних ефектів у порівнянні зі збільшенням дози одного

НС АГП [10]. У 40-45% пацієнтів із ХК підвищення дозування АГП може бути неефективним [11, 12]. АГП-резистентні пацієнти з ХК є кандидатами на додаткове лікування (3 і 4 етапи лікування).

Блокатори H₂-рецепторів гістаміну не покращують стан пацієнтів із ХК, тому були вилучені з міжнародних рекомендацій EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, однак їх досі рекомендують Північноамериканські настанови [6, 7].

Омалізумаб

Єдиним біологічним препаратом, який сьогодні схвалений для лікування АГП-резистентних пацієнтів із тяжкою формою ХСК, є омалізумаб (ОМА), моноклональне антитіло (mAb), дія якого направлена на домен Ce3 важкого ланцюга IgE людини, саме на ту ділянку, яка зв'язується з Fc-рецепторами на опастистих клітинах і базофілах. Ефективність і безпека ОМА в пацієнтів із ХСК були підтверджені в подвійних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях і метааналізі [13, 14]. Рекомендована доза ОМА становить 150 мг або 300 мг кожні 4 тижні.

Окрім механізму зв'язування із сироватковим IgE, що призводить до зниження рівня загального та автоантиген-специфічного IgE, були запропоновані й інші потенційні механізми дії, щоб пояснити ефективність ОМА при ХСК (табл. 1) [15].

Хоча значна кількість пацієнтів достатньо швидко зазначають ефект ОМА (швидкі реакції, через 4-6 тиж), у деяких із них спостерігають сповільнену відповідь на препарат (12-16 тиж). Для класифікації пацієнтів (з повною чи частковою відповіддю на лікування або з відсутністю відповіді) використовують оцінку активності перебігу кропив'янки 7 (UAS7).

Дослідники зацікавлені в ідентифікації біомаркерів, які дадуть можливість передбачити клінічну відповідь на ОМА. Наприклад, позитивний результат аналізу вивільнення гістаміну з базофілів (BHRA), позитивний шкірний тест з автологічною сироваткою (ASST) і наявність еозинопенії визначають повільну або погану відповідь, тоді як більша експресія FcεRI, відсутність сироваткової стимульованої активності експресії CD203c на базофілах, високі рівні загального сироваткового IgE, зниження рівня в плазмі D-димеру та IL-31 в сироватці – швидшу або кращу відповідь [16].

Циклоспорин-А

Циклоспорин-А (CsA) є альтернативним препаратом, ефективним у пацієнтів, резистентних до лікування ХСК [17, 18]. CsA – імуносупресивний препарат, який пригнічує Т-хелперні клітини, блокуючи вироблення запальних цитокінів. Комплекс CsA і циклофіліну інгібує фосфатазну активність кальциневрину, тим самим пригнічуючи транскрипцію генів цитокінів (інтерлейкін-2 (IL-2), IL-3, IL-4), фактора некрозу пухлини-α (TNF-α) і вивільнення гістаміну, лейкотрієну та простагландину опастистими клітинами та базофілами *in vitro* та *in vivo*, а також призводить до зниження рівня IL-2R, IL-5 та TNF-α в сироватці крові.

Для лікування пацієнтів з АГП-резистентною ХК, які не реагують на ОМА (15-20% від загальної кількості), застосовують CsA – альтернативний препарат, ефективність якого доведена в подвійних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [17, 18].

Частота відповіді на стандартне для дорослих дозування CsA 4 мг/кг/добу в пацієнтів із ХСК становить 60-70% [19, 20].

Попри вищесказане, деякі вчені зазначили, що завдяки CsA контролю ХК вдається досягти лише в 26-33% пацієнтів [17-21]. Згідно з метааналізом частота реакції на препарат у пацієнтів становить 54%, 66% і 73% на 4-му, 8-му і 12-му тиж відповідно [22]. Деякі лікарі віддають

перевагу інгібіторам кальциневрину для лікування тяжкої форми ХК, а також як препарату допоміжної терапії при ХСК, що важко контролюється [23, 24].

Згідно з гіпотезами клініцистів показниками дерматологічного індексу якості життя (DLQI), симптомами, а також результатами ретроспективного паралельного дослідження, проведеного у Сполученому Королівстві, краща відповідь на лікування спостерігалася в когорті, яка отримувала ОМА, ніж у групі пацієнтів, яка отримувала CsA [25].

Є ймовірність виникнення побічних ефектів (підвищення артеріального тиску (АТ), нефротоксичність, головний біль, нудота, біль у животі та інфекції). Тому кожні 6 тиж рекомендується проводити ретельний контроль АТ, функції нирок і рівня CsA [26].

Пацієнти з позитивними тестами активації базофілів (BAT) та вивільнення гістаміну з базофілів (BHRA) краще реагують на лікування CsA [27, 28]. Короткий і тяжкий від початку захворювання перебіг визначають успішну відповідь на лікування CsA, тоді як вихідні рівні D-димеру демонструють суттєву негативну кореляцію з відповіддю на CsA, тому D-димер є корисним маркером активності захворювання та моніторингу клінічної відповіді на лікування CsA (табл. 2) [29-31]. Проте Култанан та співавт., провівши метааналіз, не змогли віднайти надійні практичні лабораторні біомаркери, які вказували б на сприятливу відповідь на лікування CsA [32].

Альтернативні недоказові методи лікування

Раніше для лікування рефрактерної форми ХСК використовували різні додаткові лікарські засоби. Нині ці препарати не рекомендують до застосування, оскільки вони не проходили контрольовані дослідження, інформація про результати їх застосування отримана з неофіційних джерел, а також через залучення невеликої когорти пацієнтів.

Однак деякі спеціалісти продовжують використовувати ці препарати «не за призначенням» для пацієнтів із тяжким перебігом, які не реагують на терапію.

Біологічні речовини та малі молекули на етапі досліджень

ОМА – єдиний біологічний препарат, який наразі схвалений регулюючими органами для лікування помірної та тяжкої АГП-резистентної ХК. Зазначимо, що нині в пацієнтів із ХК досліджують інші біологічні препарати та молекули [16]. Серед них: імуноглобуліни для внутрішньовенного введення, інгібітори TNF-α (етанерцепт, адаліумаб, інфліксимаб), інгібітори IL-1 (анакінра, рилонацепт, канакінумаб), анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб), анти-siglec-8 (AK002), анти-TSLP (тезепелумаб), анти-IL-4Rα (дупілумаб, пітракінра, AMG-317, анти-IL-5/IL-5Rα (меполізумаб, реслізумаб,

Таблиця 1. Механізми дії ОМА в разі ХСК
- Зниження рівня IgE в сироватці крові
- Дисоціація зв'язування IgE – FcεRI
- Зниження кількості рецепторів IgE на мембранах опастистих клітин і базофілів
- Зменшення дегрануляції опастистих клітин / базофілів
- Відновлення базопенії та покращення функції рецепторів IgE базофілів
- Зниження активності анти-FcεRI та анти-IgE IgG-автоантитіл
- Зниження рівня IgE-автоантитіл

Таблиця 2. Майбутні варіанти лікування пацієнтів із ХСК, націлені на опастисті клітини		
Механізм дії	Потенційні мішені	Лікарські засоби
Препарати, які пригнічують дію сигналів активації та кількість опастистих клітин	IgE	Лігелізумаб
	IL-25	–
	IL-33	–
	TSLP	–
	Фактор стовбурових клітин	–
	IL-4	Дупілумаб
	IL-5	Меполізумаб, Бенралізумаб, Реслізумаб
	C5a	–
Препарати, що пригнічують внутрішньоклітинні шляхи активації та дегрануляцію опастистих клітин	Рецептор X2, зв'язаний із G-білком	–
	Інгібітори тирозинкінази Брутона	Фенебрутиніб, LOU064
	Інгібітор селезінкової тирозинкінази	GSK2646264
Препарати, які пригнічують опастисті клітини через гальмівні рецептори	Siglec-8	Антолімаб (анти-siglec-8)
	CD200R1	анти-CD200R1 (Ly3454738)

бенраліумаб), анти-IL-13 (антукі-зумаб, лебрикізумаб, тралокінумаб), анти-IgE (лігелізумаб), анти-NK-1R (атрепітант, традипітант, серлопі-тант, AST-308, IMA-026, CNTO 5825, GSK679586, QAX576, анти-C5a (екулі-зумаб), анти-b4-інтегрин (наталізумаб), анти-a4b-інтегрин-7 (ведолізумаб), ан-ти-b7-інтегрин (RhuMabb7), модуля-тор коstimуляції T-клітин (абатацепт), антагоніст CRTh2 [AZD1981], інгібі-тори BTK (GDC0853, фенебрутиніб, LOU064), інгібітор Syk (GSK2646234), анти-IL-33, анти-IL-25, фактор проти-стовбурових клітин, антигістамінний HR4 (JNJ7777120) [16, 33, 34-38, 39-41].

Лікування особливих станів, пов'язаних із кропив'янкою

Клінічними станами, пов'яза-ними з кропив'янкою, є автозапальні синдроми та різні форми уртикар-ного васкуліту. Один із них, синдром Шніцлера, характеризується гіпер-остозом, лімфаденопатією, переміж-ною лихоманкою та моноклональною гаммапатією IgM. Зазвичай для ліку-вання цього синдрому застосовують АГП II покоління і системні глюко-кортикостероїди (ГКС), а також імю-номодулятори й імуносупресори, такі як анти-IL-1 (анакінра або канакінумаб) [42-44]. Канакінумаб призначали пацієнтам із періодичним синдромом, пов'язаним із кріопірином, і при урти-карному васкуліті [45, 46].

Клінічні випадки ХІК

ХІК спричинюється специфічними подразниками навколишнього сере-довища. Різні підтипи цієї форми кро-пив'янки виникають після впливу спе-цифічного і відтворюваного чинника (табл. 3).

ХІК може бути зумовлена різними факторами, як-от: холод (холодова кро-пив'янка), тепло (теплова кропив'янка), тиск (кропив'янка сповільненого типу від тиску), сонячне опромінення (со-нячна кропив'янка), вода (аквагенна кропив'янка), вібрація (вібраційна кро-пив'янка), а також контактна і холінер-гічна кропив'янка. Детально зібраний анамнез дасть спеціалісту змогу запідоз-рити діагноз ХІК, а також призначити спеціальні тести, які допоможуть ви-значити етіологію захворювання в кон-кретного пацієнта. Остаточний діагноз ґрунтується на анамнезі пацієнта та ре-зультатах аналізів [48-51].

Холодова кропив'янка

Пацієнти з холодовою кропив'янкою в анамнезі зазначають появу пухирів після впливу холоду, переохолодження або зігрівання шкіри. Ці пухири зазвичай з'являються впродовж декількох хвилин і залишаються на поверхні шкіри при-близно годину. Провокаційну пробу проводять, прикладаючи кубик льоду до долонної поверхні передпліччя впро-довж 5 хв (брати до уваги поріг чутли-вості пацієнта). Досліджувану ділянку потрібно перевірити через 10 хвилин. Позитивною вважається реакція, яка характеризується появою пухирів і запалення в місці контакту з льодом. Ця ре-акція часто супроводжується свербезем і/або відчуттям печіння. За можливості пацієнтам із позитивним результатом тесту потрібно проводити визначення порогу.

Для визначення температурного порогу в пацієнтів із холодовою кро-пив'янкою можна використовувати комерційний пристрій TempTest. Тем-пературний поріг – це найвища тем-пература, яка спричинює позитивну реакцію, таким чином проінформо-ваний пацієнт може уникнути загроз-ливих для життя ситуацій. Якщо при-стрій TempTest недоступний, можна застосувати тест із використанням кубика льоду для визначення порога часу стимуляції, найкоротшої трива-лості впливу холоду, що спричиняє позитивну реакцію. Пороговий час стимуляції кубиками льоду менш ніж 3 хв асоціюються з більшою активністю захворювання.

Пацієнт із підозрою на симптоматичний дермографізм

Дермографізм, або «написи на шкірі», є найпоширенішою формою фізичної кропив'янки. Виникає внаслі-док різної сили натискання на шкіру. Виділяють симптоматичний дермогра-фізм, який є його окремою клінічною формою, у разі якої в пацієнта спосте-рігають, крім звичайних пухирів, що утворюються при проведенні по шкірі, свербіж і/або печіння шкіри. Пацієнту можна встановити такий діагноз за на-явності в анамнезі свербезу без види-мих ознак висипу, за яким слідє поява лінійних висипань, за описом чи фо-тографіями. Провокація проводиться шляхом проведення по шкірі верхньою частиною ручки із сильним натиском. Поява лінійного пухиря без свербезу свідчить про простий дермографізм.

Пухир, що супроводжується свербезем і пальпується вздовж лінії прикладення сили впродовж 10 хв після провокації, є проявом симптоматичного дермогра-фізму. На ринку є дермографометри, які забезпечують точніше тестування.

Пацієнт із підозрою на холінергічну кропив'янку

Холінергічна кропив'янка може бути спровокована фізичними впра-вами, пасивним зігріванням, емоцій-ним стресом, гострою їжею. Пацієнт зазвичай зазначає появу папульозного висипу, що супроводжується коротко-часним виникненням дрібних пухирів, з більшою площею вираженої гіпере-мії; симптоми зберігаються на шкірі від 15 хв до години. Пасивне нагрівання, наприклад гарячі ванни, є поширеним тригером холінергічної кропив'янки. Провокаційний тест проводять за до-помогою помірних фізичних наван-тажень. Використання теплого одягу і/або перебування в теплому примі-щенні може полегшити проведення тесту. Пацієнт має виконувати фізичні вправи, використовуючи стандарти-зований протокол, що відповідає віку та загальному стану здоров'я пацієнта. Поява характерного для холінергічної кропив'янки висипу під час фізичного навантаження або впродовж 10 хв після його закінчення підтверджує діагноз.

Пацієнт із підозрою на кропив'янку сповільненого типу від тиску

Цю форму кропив'янки треба підоз-рювати в пацієнтів із висипом і свербезем у місцях тиску, наприклад реме-нями, лямками бюстгальтера і верхніми частинами шкарпеток. Ці пацієнти також можуть мати в анамнезі кро-пив'янку після їзди на велосипеді, носіння тісного одягу або спирання рук, наприклад, на відкрите вікно ав-томобіля. Традиційним тестом для ви-значення описаного типу кропив'янки є тест із мішком із піском, який при-кріплюють до ремня, а потім до перед-пліччя, плеча або стегна на 15 хвилин. У цих місцях спостерігають упродовж наступних 24 год за появою еритеми чи пухирів. Цей тест не стандартизований, і тому останнім часом ведуться спроби зробити його інформативнішим за до-помогою обтяжених стрижнів.

Пацієнт із підозрою на вібраційну кропив'янку

Пацієнти зазначають появу свербезу і висипу після впливу джерел вібрації, таких як ручні шліфувальні машини. Деякі пацієнти скаржаться на появу симптомів кропив'янки під час керу-вання автомобілем. Вихровий вібратор є пристроєм, за допомогою якого можна встановити діагноз вібраційної кро-пив'янки. Пацієнт упродовж 10 хв три-має долонну поверхню передпліччя при-кладеною до вихрового вібратора, що

працює в режимі 1000 об./хв. Після тесту ділянку оглядають.

Пацієнт із підозрою на сонячну кропив'янку

Пацієнти із сонячною кропив'янкою зазвичай мають в анамнезі висип або еритему на відкритих ділянках шкіри, які з'являються впродовж декількох хвилин після перебування під прямими сонячними променями. Приблизно 16% пацієнтів спостерігають появу висипу на ділянках шкіри, закритих одягом. Пацієнти можуть реагувати на різну довжину хвилі світла, причому найпоширенішим є сонячне випромі-нювання, але також може бути спектра УФ-А і/або УФ-В [47].

Лікування ХІК

Першим кроком профілактики і лікування фізичної кропив'янки є виявлення і запобігання дії провоку-вального чинника. Симптоматична фармакотерапія першої лінії охоплює неседативні АГП, починаючи зі стан-дартного дозування з наступним його збільшенням учетверо в разі незадо-вільної відповіді, і/або альтернативні препарати (омалізумаб, циклоспорин) як додаткові лікарські засоби [48-54].

Індукція толерантності шляхом про-гресувального контрольованого трива-лого впливу подразника застосовується при холодовій, теплової і сонячній кро-пив'янці [55-57].

Кропив'янка в особливих ситуаціях: дитячий вік, вагітність, імунodefіциту Дитячий вік

Гостра кропив'янка (ГК) частіше спо-стерігається в дітей і найчастіше спричи-нюється вірусними інфекціями, такими як інфекції верхніх дихальних шляхів. Харчові алергени (яйця, молоко, соя, арахіс і пшениця) можуть зумовлювати IgE-опосередковану кропив'янку в ма-люків раннього віку, а в дітей старшого віку найпоширенішими харчовими алергенами є риба, морепродукти та го-ріхи. Іншими причинами є підвищена чутливість до НПЗП і антибіотиків, а та-кож укусів комах, наприклад комарів [58, 59]. Діагностика алергії в дітей із ГК необхідна для уникнення помилкового віднесення дітей до категорії алергіків [60]. Поширеність ХК у дітей становить менш ніж 1%, суттєвої різниці між жіно-чою і чоловічою статтю не виявлено [61].

За даними Netchiporouk та співавт., найпоширенішим типом ХК у дитин-стві є ХСК (у 78% пацієнтів), у 22% ви-являють фізичну кропив'янку [62]. У ді-тей кропив'янка зазвичай проявляється одноразовим гострим епізодом, який може тривати від декількох днів до тиж-нів, тоді як у невеликої частини пацієнтів ГК переходить у ХК [63].

ГК потрібно диференціювати з ана-філаксією, вірусними інфекціями і ре-акціями, подібними до сироваткової

Таблиця 3. Підтипи хронічної індукованої кропив'янки (ХІК)		
Підтип	Тригер	Поширеність серед пацієнтів із ХІК
Фізична кропив'янка		
Дермографізм	Тертя	Дорослі 50-78% Діти 38%
Холодова кропив'янка	Холод	Дорослі 8-37% Діти 9-14%
Кропив'янка сповільненого типу від тиску	Тиск	Дорослі 3-20% Діти 3-9%
Сонячна кропив'янка	Світло	Рідко
Теплова кропив'янка	Тепло	Рідко
Вібраційна кропив'янка	Вібрація	Рідко
Інші		
Холінергічна кропив'янка	Тепло тіла	Дорослі 6-13% Діти 19%
Контактна кропив'янка	Контакт зі специфічним для кропив'янки тригером	Рідко
Аквагенна кропив'янка	Вода	Рідко

Таблиця 4. Диференційна діагностика ГК в дітей
Анафілактичний шок: приблизно 80% пацієнтів зазначають кропив'янку як клінічну ознаку; епінефрин показаний, якщо уражені принаймні 2 системи органів
Вірусна інфекція: може бути пов'язана з «багатоформною кропив'янкою»: стан поліпшується після завершення інфекційного процесу
Реакції, подібні до сироваткової хвороби (SSLR): екхімозні вогнища з великими бляшками на шкірі. Можуть спостерігатися набряки рук і ніг, а також лихоманка, нездужання, біль у животі, головний біль і діарея, які виникають через 1-3 тиж після дії певного препарату
АГП, жарознижувальні та – у деяких випадках – пероральні ГКС треба призначати при лікуванні SSLR і багатоформної кропив'янки

Проблема хронічної кропив'янки

Частина 2: фармакологічне лікування, хронічна індукована кропив'янка, кропив'янка в особливих ситуаціях

Продовження. Початок на стор. 14.

хвороби [64] (табл. 4). У педіатричній практиці не було виявлено маркерів, за допомогою яких визначався б перебіг захворювання [65].

Першим кроком у лікуванні пацієнта з кропив'янкою є виявлення потенційних тригерів і запобігання їх впливу [58]. Для діагностики кропив'янки використовують загальний аналіз крові, визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) або рівня С-реактивного білка (СРБ) [66]. Наявність аутоімунітету типу ІІв, який має місце приблизно в 40% дітей із ХК, можна підтвердити за допомогою ASST або тесту на вивільнення гістаміну з базофілів [67,68].

Початковим етапом фармакологічного лікування ХК у дітей є АГП ІІ покоління. Згідно з рекомендаціями EAACI/EDF/WAO дозу АГП ІІ покоління необхідно збільшити в 4 рази, якщо стандартна доза виявляється неефективною.

Застосування цетиризину в підлітків і дорослих може спричинити сонливість і зниження працездатності. Інші АГП ІІ покоління, наприклад біластин, призначають у дозах, вищих за стандартні. Для визнання безпечного застосування високих доз АГП ІІ покоління в дітей необхідно провести додаткові дослідження [64].

Для внесення відповідних рекомендацій у чинні гайдлайни все ще є потреба в широкомасштабних дослідженнях із метою визначення оптимальної дози і тривалості лікування омалізумабом у дітей із ХСК. Згідно з результатами

досліджень 150 і 300 мг омалізумабу, що застосовують 1 раз на місяць упродовж 6 міс, достатньо для контролю перебігу ХСК [68]. Деякі дослідження демонструють ефективність прийому циклоспорину в дітей. Порушення функції нирок і моніторинг рівня крові можуть бути перешкодою для застосування цього препарату [69]. У пацієнтів із тяжкими загостреннями застосування пероральних ГКС рекомендовано в дозі 0,5-1 мг/кг упродовж 5-7 днів [70].

Вагітність

Оскільки кропив'янка не є загрозливим для життя станом, усім вагітним жінкам не варто призначати лікування. Однак кропив'янка може впливати на якість життя пацієнта. АГП ІІ покоління залишаються препаратами вибору через відсутність седативного ефекту [71]. Для досягнення контролю захворювання може знадобитися збільшення дози в 4 рази вище рекомендованої з двотижневими інтервалами [6].

У разі тяжких загострень можуть знадобитися короткі 3-денні курси пероральних ГКС. Але підтримувальні дози системних ГКС не показані для лікування кропив'янки у вагітних [6].

АГП І покоління не рекомендують при грудному вигодовуванні через їх потрапляння в грудне молоко, тому застосування АГП ІІ покоління є безпечнішим [72].

Щодо омалізумабу, немає доказів підвищеного ризику розвитку серйозних

вроджених аномалій у дітей при прийомі цього препарату вагітними, які отримували омалізумаб, якщо порівнювати з когортою, що не отримувала препарат [73].

Імунодефіцити

Первинні імунодефіцитні захворювання (ПІЗ) є гетерогенною групою спадкової патології, спричиненою мутаціями в генах, що кодують функціональні білки імунних клітин. Припускається, що в усьому світі 6 млн людей живуть із ПІЗ [73]. Вони проявляються симптомами аутоімунітету, автозапалення, злоякісних новоутворень і алергічних захворювань [74].

Ушкодження шкіри можуть бути клінічними проявами ПІЗ. Наприклад, тяжка форма ХК спостерігається у деяких пацієнтів з імунодефіцитом і автозапальними синдромами, тому такі стани потрібно диференціювати від інших фенотипів ХК [75].

У пацієнтів із рецидивами кропив'янки, що тривають від декількох місяців до декількох років, потрібно підозрювати імунодефіцит і автозапальні синдроми. ХК у таких пацієнтів зазвичай асоціюється з іншими симптомами запалення, як-от лихоманка, артрит, серозит, гепатоспленомегалія, ураження очей і/або неврологічні захворювання. Інфекцію або злоякісне новоутворення треба диференціювати за допомогою відповідних досліджень [76] (табл. 5).

De Wit та співавт. провели систематичний пошук у 5030 пацієнтів і виявили

широкий спектр шкірних захворювань при 30 різних типах ПІЗ [77-80]. Кропив'янка може спостерігатися в пацієнтів із комбінованим імунодефіцитом із супутніми або синдромними ознаками, переважно дефіцитом антитіл, захворюваннями, пов'язаними з порушеннями імунної регуляції, поліендокринопатією, ентеропатією, Х-зчепленим синдромом, вродженими дефектами кількості або функції фагоцитів, автозапальними порушеннями та дефіцитом комплементу [81].

Висновки

Поширеність ХК серед світової популяції коливається від 0,1 до 1,0%. При цьому захворювання часто значуще знижує якість життя пацієнтів, а витрати на хворобу для системи охорони здоров'я можуть бути чималими. Останніми роками розуміння патофізіології захворювання покращилось, що спонукало науковців досліджувати нові препарати, особливо біологічні, для застосування в пацієнтів із тяжкою рефрактерною кропив'янкою. У розвитку симптомів беруть участь кілька типів клітин, переважно мастоцити, базофіли, еозинофіли, Т- і В-лімфоцити, а також епітеліальні й ендотеліальні клітини. Припускається, що порушення регуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і аутоімунні реакції відіграють важливу роль в активації мастоцитів/базофілів. Це призводить до вивільнення медіаторів запалення в шкірі, що, своєю чергою, сприяє появі набряків і власне АНН.

Згідно з медичними даними, у 58,5% (394 з 673) пацієнтів спостерігався АНН, пов'язаний із ХСК, тоді як у 41,0% хворих симптоми кропив'янки не спричинювалися тригерами (ХСК), хоча в деяких із них можна було запідозрити й довести вплив зовнішніх факторів, переважно фізичних (ХІК). Також доречно зазначити, що в деяких пацієнтів може спостерігатися комбінована картина ХСК і ХІК [82].

Нині виявлено біомаркери, які є корисними для прогнозування перебігу ХК і відповіді на різні види лікування. Але клініцисти мають дотримуватися рекомендацій, використовувати перевірені результати на основі оцінки пацієнтів і призначати ліки з доведеною ефективністю і безпекою.

Найближчим часом для лікування тяжкої та рефрактерної форм ХК почнуть застосовувати нові біологічні препарати і малі молекули, які нині перебувають на стадії досліджень.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті М. Sanchez-Borges et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. World Allergy Organization Journal. 2021.

Переклад з англ. Дарина Павленко

Друкується в скороченому обсязі, повну версію дивіться:
[https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(21\)00027-2/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(21)00027-2/fulltext)

Таблиця 5. Прояви кропив'янки при первинних імунодефіцитних захворюваннях			
Первинне імунодефіцитне захворювання	Задokumentована кропив'янка	Кількість засвідчених випадків	Поширеність шкірних хвороб (%)
Комбіновані імунодефіцити із супутніми або синдромними ознаками			
Автосомно-домінантний гіпер-IgE-синдром	Кропив'янка	13/82 [82]	15,9%
Переважаючий дефіцит антитіл			
Х-зчеплена агаммаглобулінемія	Кропив'янка	2/23 [83]	8,7%
Загальний варіабельний імунодефіцит	Кропив'янка	1/28 [83]	3,6%
Селективний дефіцит IgA	Кропив'янка	5/23 [84]	21,7%
	Алергічна кропив'янка	4/123 [85]	3,3%
	ХСК	17/347 [86]	4,9%
Хвороби, пов'язані з порушенням регуляції імунної системи			
Аутоімунна поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія	Загострення кропив'янки	23/35 200 [87]	8,6%
Порушення регуляції імунної системи, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром	Висип, характерний для кропив'янки	2/22 [88]	9,1%
Дефіцит аденози-дезамінази 2	Висип, подібний до кропив'янки	1/8 [89]	12,5%
Вроджені дефекти кількості або функції фагоцитів			
Хронічна гранулематозна хвороба	Кропив'янка	1/48 [90]	2,1%
Автозапальні захворювання			
Дефіцит антитіл, пов'язаний із PLCG2, та імунна дисрегуляція	Холодова кропив'янка	36/37 [91]	100%
Синдром Макла-Уельса	Загострення рекурентної кропив'янки	2/6 [92]	33,3%
	Кропив'янка	8/8 [93]	100%
	Холодова кропив'янка	14/29 [94]	48,3%
Мультисистемне запальне захворювання новонародженого	Кропив'янка	8/8 [93]	100%
Дефіцит комплементу			
Дефіцит C2	Хронічна кропив'янка	2/47 [95]	4,3%



НИКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки ^{1,+, 2,++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6 – 11 років ^{1, +}



10
МГ
НА ДОБУ¹

20
МГ
НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг ^{1,+}),
підлітків та дорослих (20 мг ^{2,++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01.
+ для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-003-2022_Print. Затверджено 21.05.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI