

T. Zuberbier<sup>1</sup>, W. Aberer<sup>2</sup>, R. Asero<sup>3</sup>, A.H. Abdul Latiff<sup>4</sup>, D. Baker<sup>5</sup>, B. Ballmer-Weber<sup>6</sup>, J.A. Bernstein<sup>7</sup>, C. Bindslev-Jensen<sup>8</sup>, Z. Brzoza<sup>9</sup>, R. Buense Bedrikow<sup>10</sup>, G.W. Canonica<sup>11</sup>, M.K. Church<sup>1</sup>, T. Craig<sup>12</sup>, I.V. Danilycheva<sup>13</sup>, C. Dressler<sup>14</sup>, L.F. Ensina<sup>15</sup>, A. Giménez-Arnau<sup>16</sup>, K. Godse<sup>17</sup>, M. Gonçalo<sup>18</sup>, C. Grattan<sup>19</sup>, J. Hebert<sup>20</sup>, M. Hide<sup>21</sup>, A. Kaplan<sup>22</sup>, A. Kapp<sup>23</sup>, C.H. Katelaris<sup>24</sup>, E. Kocatürk<sup>25</sup>, K. Kulthanan<sup>26</sup>, D. Larenas-Linnemann<sup>27</sup>, T.A. Leslie<sup>28</sup>, M. Magerl<sup>1</sup>, P. Mathelier-Fusade<sup>29</sup>, R.Y. Meshkova<sup>30</sup>, M. Metz<sup>1</sup>, A. Nast<sup>14</sup>, E. Nettis<sup>31</sup>, H. Oude-Elberink<sup>32</sup>, S. Rosumeck<sup>14</sup>, S.S. Saini<sup>33</sup>, M. Sánchez-Borges<sup>34</sup>, P. Schmid-Grendelmeier<sup>6</sup>, P. Staubach<sup>35</sup>, G. Sussman<sup>36</sup>, E. Toubi<sup>37</sup>, G.A. Vena<sup>38</sup>, C. Vestergaard<sup>39</sup>, B. Wedi<sup>23</sup>, R.N. Werner<sup>14</sup>, Z. Zhao<sup>40</sup>, M. Maurer<sup>1</sup>

# Рекомендації EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки

## Перегляд та редакція 2017 р.

Ці рекомендації, що ґрунтуються на доказовій базі та консенсусі, були розроблені за допомогою методів, рекомендованих Кокранівською співпрацею та робочою групою Оцінювання ступеня рекомендацій та їх розробки (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE). Конференція відбулася 1 грудня 2016 р. за спільною ініціативою відділу дерматології Європейської академії алергології і клінічної імунології (EAACI), мережі європейських експертів, Глобальної Європейської спілки алергії та астми (GA<sup>2</sup>LEN), Європейського форуму з питань дерматології (EDF) та Всесвітньої організації з алергії (WAO) за участю 48 делегатів з 42 національних і міжнародних товариств. Ці рекомендації були визнані та прийняті Європейським союзом фахівців у галузі медицини (UEMS).

Кропив'янка – це поширене захворювання, пов'язане з мастоцитами, що характеризується появою пухирів, розвитком ангіоневротичного набряку (АНН) або одночасною появою і того, й іншого. Показник поширеності гострої

кропив'янки (ГК) становить приблизно 20%. Хронічна спонтанна кропив'янка та інші хронічні форми кропив'янки (ХК) обмежують працездатність пацієнта, погіршують якість життя та впливають на успішність на роботі та в школі. Ці рекомендації охоплюють визначення та класифікацію кропив'янки, зважаючи на причини, фактори, які призводять до розвитку реакції, а також патомеханізм розвитку захворювання. Окрім того, у цьому документі викладено доказово-обґрунтовані дані щодо методів діагностики та лікування різних підтипів кропив'янки.

### Визначення

Кропив'янка – це група захворювань, що характеризуються розвитком пухирів, АНН або одночасною появою і того, й іншого. Кропив'янку слід диференціювати від інших захворювань, при яких спостерігається поява пухирів, АНН або і те, й інше, як, наприклад, у випадку анафілаксії, автозапальних синдромів, уртикарного васкуліту або брадикинін-опосередкованого АНН, у тому числі спадковий ангіоневротичний набряк (САНН).

<sup>1</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charité. <sup>2</sup> Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria. <sup>3</sup> Department of Allergology, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI), Italy. <sup>4</sup> Allergy & Immunology Centre, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Malaysia. <sup>5</sup> Baker Allergy Asthma and Dermatology Clinic, Portland, OR, U.S.A. <sup>6</sup> Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zürich, Switzerland. <sup>7</sup> University of Cincinnati Physicians Immunology Research Center, Cincinnati, Ohio. <sup>8</sup> Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Denmark. <sup>9</sup> Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Poland. <sup>10</sup> Santa Casa de Sao Paulo School of Medical Sciences, Brazil. <sup>11</sup> Personalized Medicine Asthma and Allergy Clinic - Humanitas University & Research Hospital - Milano, Italy. <sup>12</sup> Department of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey Medical Center, Hershey, Pa. <sup>13</sup> National Research Center - Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia. <sup>14</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Division of Evidence Based Medicine, Department of Dermatology. <sup>15</sup> Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. <sup>16</sup> Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma Barcelona, Spain. <sup>17</sup> Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, India. <sup>18</sup> Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugal

А) Пухирі у пацієнтів з кропив'яркою мають три типи особливості:

1. центральний набряк різних розмірів, майже завжди оточений рефлекторною еритемою,
2. свербіж або іноді відчуття печіння,
3. швидкоплинний характер, шкіра повертається до нормального вигляду, як правило, протягом 30 хв – 24 год.

Б) АНН у пацієнтів з кропив'яркою характеризується наступними ознаками:

1. раптовий, виражений еритематозний або тілесного забарвлення набряк нижніх шарів дерми та підшкірної жирової клітковини або слизових оболонок,
2. іноді швидше болючий, аніж сверблячий,
3. зникає повільніше, аніж пухирі (цей процес може тривати до 72 год).

### Класифікація кропив'янки за тривалістю та релевантністю чинників, що її спричиняють

Спектр клінічних проявів різних підтипів кропив'янки дуже широкий. Окрім того, у будь-якого конкретного пацієнта можуть бути одночасно два або більше різних підтипів кропив'янки. Гостра спонтанна кропив'янка (ГСК) визначається як спонтанне виникнення пухирів, АНН або і того, й іншого тривалістю до 6 тиж.

Як класифікують кропив'янку?		
Ми рекомендуємо класифікувати кропив'янку на підставі тривалості захворювання як гостру ( $\leq 6$ тиж) або хронічну ( $> 6$ тиж). Ми рекомендуємо класифікувати кропив'янку як спонтанну (немає специфічного фактора, який спричиняє виникнення захворювання) або індуковану (наявний специфічний фактор, що спричиняє розвиток кропив'янки) (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу

У таблиці 1 наведено класифікацію підтипів ХК для клінічного застосування. Це класифікація відповідає попереднім рекомендаціям на основі консенсусу ( $> 90\%$ ). Уртикарний васкуліт, макулопапульозний шкірний мастоцитоз (який раніше називався пігментною кропив'яркою), автозапальні синдроми (наприклад, кріопірин-асоційовані синдроми або синдром Шнітцлера), АНН, не опосередкований медіаторами мастоцитів (наприклад, брадикінін-опосередований АНН), та інші захворювання, такі як синдроми, які можуть проявлятися утворенням пухирів і/або АНН, не вважаються підтипами кропив'янки через їхні відрізняючі патофізіологічні механізми (Панель 1).

Таблиця 1. Рекомендована класифікація ХК

Підтипи ХК	
Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК)	Хронічна індукована кропив'янка (ХІК)
Спонтанне виникнення пухирів, АНН або і того, й іншого тривалістю до 6 тиж, що спричинена відомими <sup>1</sup> або невідомими чинниками	Симптоматичний дермографізм <sup>2</sup> Холодова кропив'янка <sup>3</sup> Кропив'янка сповільненого типу від тиску <sup>4</sup> Сонячна кропив'янка Теплова кропив'янка <sup>5</sup> Вібраційний АНН Холінергічна кропив'янка Контактна кропив'янка Аквагенна кропив'янка
<p><sup>1</sup> Наприклад, автореактивність, тобто наявність автоантитіл, що активують мастоцити; <sup>2</sup> також називається штучно-спричиною кропив'яркою, або демографічною кропив'яркою; <sup>3</sup> також називається кропив'яркою при контакті з холодом; <sup>4</sup> також називається кропив'яркою від тиску; <sup>5</sup> також називається кропив'яркою при контакті з теплом</p>	

Чи слід зберегти класифікацію ХК на основі діючих рекомендацій?		
Ми рекомендуємо зберегти класифікацію ХК на основі діючих рекомендацій	↑↑	> 90% консенсусу

#### Панель 1

#### Захворювання, що історично пов'язані з кропив'яркою, а також синдроми, що проявляються утворенням пухирів та/або АНН.

- Макулопапульозний шкірний мастоцитоз (пігментна кропив'янка)
- Уртикарний васкуліт
- Брадикінін-опосередкований АНН (тобто спадковий АНН)
- Анафілактична реакція, зумовлена фізичним навантаженням
- Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS; уртикарний висип, рецидивна лихоманка, артралгія або артрит, запалення очей, втома та біль голови), тобто сімейний холодний автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла-Уельса (MWS) або мульти-системне запальне захворювання неонатального віку (NOMID).
- Синдром Шнітцлера (рецидивний уртикарний висип і моноклональна гаммапатія, рецидивна лихоманка, кістковий і м'язовий біль, артралгія або артрит і лімфаденопатія)
- Синдром Глейха (епізодичний АНН з еозинофілією)
- Синдром Уельса (гранулематозний дерматит з еозинофілією/еозинофільним целюлітом)
- Бульозний пемфігоїд (добульозна стадія)

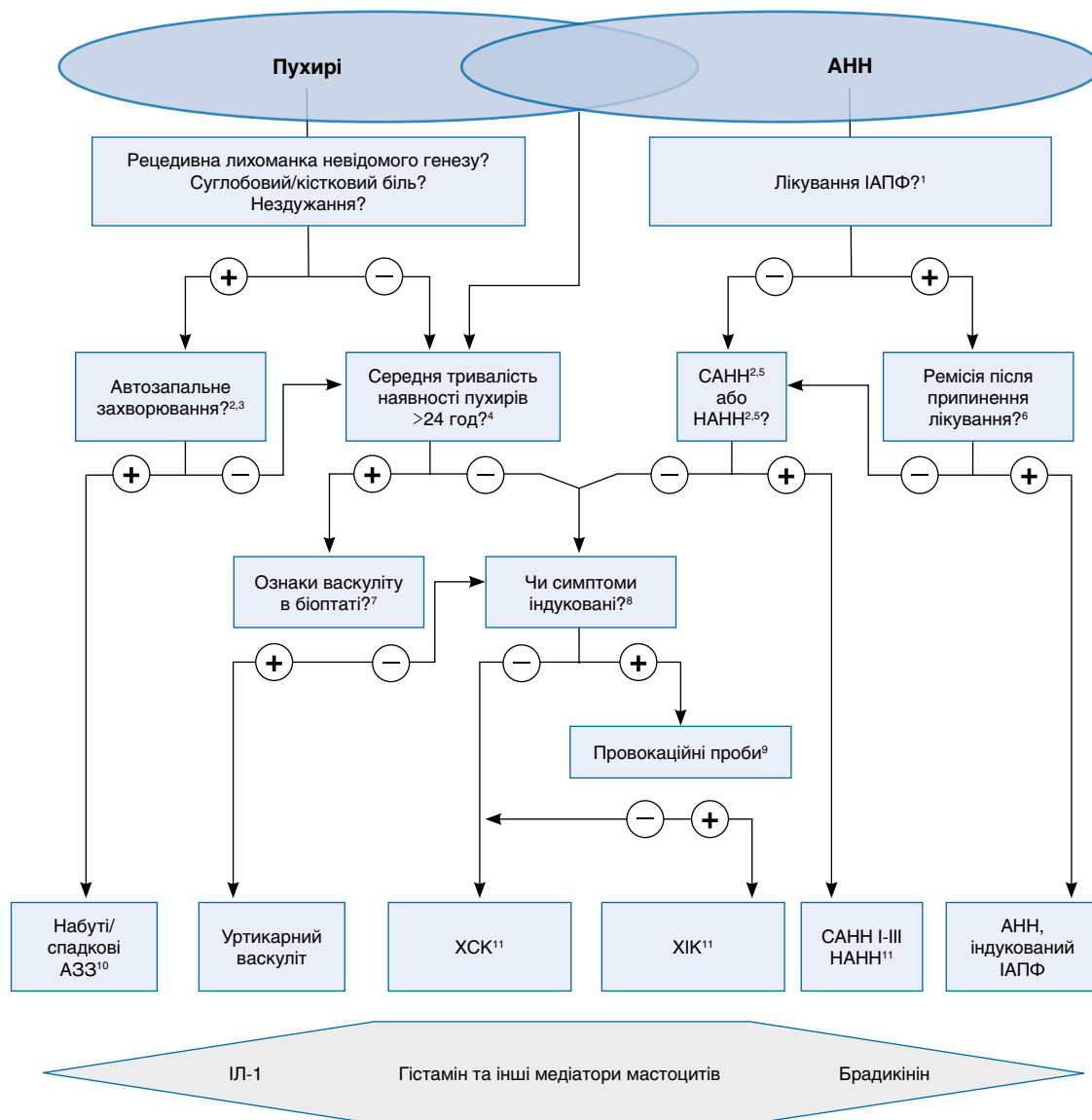
Ці захворювання та синдроми пов'язані з кропив'яркою 1) тому що вони проявляються утворенням пухирів, АНН або і того, й іншого та/або 2) з історичних причин.

### Діагностика кропив'янки

#### Діагностика ГК

ГК зазвичай не потребує детального обстеження, оскільки вона здебільшого має самообмежувальний характер. Єдиний виняток становлять випадки, коли є підозра, що ГК виникла внаслідок гіперчутливості І типу харчової алергії у сенсibilізованих пацієнтів, або існують інші фактори, що спричинили розвиток патології, такі як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У цьому випадку можуть бути корисними тести на алергію, а також навчання пацієнтів як уникати повторного контакту з алергеном.

Чи слід застосовувати рутинні діагностичні обстеження при ГК?		
Ми не рекомендуємо застосовувати будь-які рутинні обстеження у випадку ГСК. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу



Примітки: НАНН: набутий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту С1-інгібітора; ІАПФ: інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту; АЗЗ: автозапальне захворювання; РАС: ренін-ангіотензинова система, ІЛ – інтерлейкін

<sup>1</sup>Окрім ІАПФ, інгібітори реніну та сартани також можуть індукувати АНН, але набагато рідше

<sup>2</sup>У пацієнтів необхідно детально розпитати про сімейний анамнез та вік маніфестації захворювання

<sup>3</sup>Тести для виявлення підвищених рівнів маркерів запалення (С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів), тест на парапротеїнемію у дорослих, у біоптатах шкіри багаті на нейтрофіли інфільтрати; провести генетичний аналіз для виявлення мутацій, що спричиняють спадкові синдроми періодичної лихоманки (наприклад, кріопірин-асоційований періодичний синдром), якщо є переконлива підозра можливості такого захворювання.

<sup>4</sup>Пацієнтам слід поставити запитання: «Як довго зберігається на шкірі кожен окремий пухир?»

<sup>5</sup>Визначення рівнів і функції фактора С4 комплементу, С1-інгібітора; додатково тест на антитіла до С1q та С1-інгібітора, якщо є підозра на НАН; необхідно провести генетичний аналіз для виявлення мутацій, якщо попередні результати попередніх тестів нічим не примітні, однак анамнез пацієнта вказує на імовірний САНН.

<sup>6</sup>Якщо протягом 6 міс після припинення застосування ІАПФ не відбулося ремісії захворювання, слід визначити рівень С1-інгібітора.

<sup>7</sup>Чи було виявлено у біоптаті пошкодженої шкіри пошкодження малих судин у папілярному та ретикулярному шарах дерми/або фібриноїдних відкладень у периваскулярних та інтерстиціальних просторах, що свідчать про уртикарний васкуліт?

<sup>8</sup>Пацієнтам слід поставити запитання: «Чи можете Ви самостійно спричинити появу пухирів? Чи можете Ви «спричинити» пухири?»

<sup>9</sup>У пацієнтів з анамнестичними даними, що свідчать про індуковану кропив'янку, слід провести стандартизовані провокаційні проби відповідно до Міжнародних рекомендацій на основі консенсусу (36).

<sup>10</sup>Набуті автозапальні синдроми охоплюють синдром Шнітцлера, а також системний ювенільний ідіопатичний артрит (sЮІА) та хворобу Стілла у дорослих; спадкові автозапальні синдроми охоплюють пов'язані з кріопірином періодичні синдроми (CAPS), такі як сімейний холодний автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла–Уельса (MWS) або мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), рідше синдром гіперімунглобулінемії ІgD (HIDS) та періодичний синдром, асоційований з  $\alpha$ -рецептором фактора некрозу пухлин (ФНП) (TRAPS).

<sup>11</sup>У деяких рідкісних випадках рецидивний АНН не опосередкований ані медіаторами опасистих клітин, ані брадикиніном, основні патомеханізми залишаються невідомими. Деякі автори називають ці рідкісні випадки «ідіопатичним АНН».

Рекомендований діагностичний алгоритм ХК

## Діагностика ХК

Обстеження при ХСК має три основні цілі: 1) виключити диференційні діагнози, 2) оцінити активність захворювання, його вплив і контроль і 3) виявити тригери, що спричиняють загострення або, якщо це показано, будь-які причини захворювання.

1) У випадках деяких інших захворювань також можуть бути наявні лише пухирі або АНН. У пацієнтів, у яких виникли лише пухирі (і немає АНН), слід виключити уртикарний васкуліт і автозапальні розлади, такі як синдром Шнітцлера або кріопірин-асоційовані періодичні синдроми. З іншого боку, у пацієнтів, у яких виникає лише рецидивний АНН (і немає пухирів), слід провести диференційну діагностику з брадикінін-опосередкованим АНН таким як ІАПФ-індукований АНН або інший АНН, не пов'язаний з мастоцитами, тобто спадковий АНН типу 1–3 (див. рисунок).

2) Базова оцінка активності захворювання (Шкала оцінки активності кропив'янки, Шкала оцінки активності АНН), якості життя (Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на ХК – CU-Q2oL, Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на АНН – AE-QoL) та контролю захворювання (Тест контролю кропив'янки – UCT) є обов'язковими для прийняття рішень щодо лікування, кращого уявлення про тягар захворювання для пацієнтів, а також сприяння, удосконалення та стандартизації все більш важливої документації (див. також розділ «Оцінка активності захворювання, впливу та контролю»).

3) Збирання анамнезу є важливим етапом у пацієнтів з кропив'янкою, оскільки різні тригерні фактори можуть спричинити загострення захворювання. Надалі необхідне ретельне обстеження пацієнтів з метою виявлення причин захворювання у пацієнтів з тривалим і неконтрольованим перебігом захворювання.

В останні десятиліття було досягнуто значного прогресу щодо визначення причин розвитку різних типів і підтипів кропив'янки як, наприклад для ХСК [33–35]. Серед інших причин було описано, що ХК можуть спричинити автоімунні механізми, опосередковані функціональними автоантитілами проти високоафінних IgE-рецепторів або авто-IgE до автоантигенів, псевдоалергію (неалергічні реакції гіперчутливості) на продукти або ліки, а також гострі чи хронічні інфекції (наприклад, *Helicobacter pylori* або *Anisakis simplex*; табл. 2). Однак частота різних чинників значно варіює в різних дослідженнях. Це також відображає регіональні відмінності у світі, наприклад, відмінності в раціоні та поширеність інфекцій. Отже, важливо пам'ятати, що немає необхідності обстежувати кожного пацієнта на предмет наявності алергії на всі можливі чинники, першим кроком у діагностиці захворювання має бути ретельний збір анамнезу, беручи до уваги наступні деталі:

1. Час початку захворювання
2. Форма, розміри, частота/тривалість і поширення пухирів
3. Асоційований АНН
4. Інші ознаки, наприклад кісткові/суглобові болі, лихоманка, болючі спазми в черевній порожнині (колики)
5. Сімейний анамнез та анамнез захворювання щодо пухирів і АНН
6. Індукція загострень фізичними чинниками або фізичним навантаженням

7. Поява симптомів захворювання у певну пору дня, на вихідних, залежність від менструального циклу, свят і закордонних подорожей
8. Розвиток загострень у зв'язку з вживанням певних харчових продуктів або медикаментів (наприклад, НПЗП, ІАПФ)
9. Розвиток ознак у зв'язку з інфекціями, стресом
10. Алергічні реакції в анамнезі чи наявна алергія, інфекції, інші захворювання внутрішніх органів /автоімунні хвороби, розлади з боку травного тракту або інші патології
11. Соціальний і професійний анамнез, дозволя
12. Попереднє лікування та відповідь на терапію, у тому числі дози препаратів і тривалість застосування
13. Попередні обстеження/результати

Другим кроком у діагностичній програмі є фізикальний огляд хворого. Слід проводити необхідні діагностичні тести/обстеження, якщо було виявлено відповідні показання під час збору анамнезу чи обстеження пацієнта. Вибір цих діагностичних заходів багато в чому залежить від природи відповідного підтипу кропив'янки, що підсумовано на рисунку і в таблиці 2.

Чи слід проводити диференційну діагностику у пацієнтів з ХСК?		
Ми рекомендуємо проводити диференційну діагностику у всіх пацієнтів з ознаками й симптомами, що вказують на імовірність ХСК, згідно з діагностичним алгоритмом (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу
Які рутинні обстеження слід проводити у випадку ХСК?		
Ми рекомендуємо проводити обмежену кількість обстежень. Основні обстеження охоплюють ЗАК та СРП і/або ШОЕ. (на основі консенсусу) У випадку ХСК ми рекомендуємо проведення наступних обстежень на основі анамнезу пацієнта та його огляду, особливо в пацієнтів з тривалим та/або неконтрольованим перебігом захворювання. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу
Чи варто проводити рутинні обстеження у випадку ХІК?		
Ми рекомендуємо проводити провокаційні проби з метою діагностики ХІК. Ми рекомендуємо проводити визначення порогового рівня тригерних факторів та тест контролю кропив'янки для визначення активності захворювання та контролю перебігу хвороби у пацієнтів з ХІК, відповідно. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу

Наполегливо не рекомендується проведення інтенсивних і дороговартісних загальних програм скринінгу для визначення причин кропив'янки. Обстеження щодо факторів, наведених у розширеній діагностичній програмі у таблиці 2, повинні бути проведені на основі анамнезу пацієнта. Гіперчутливість I типу надзвичайно рідко є причиною ХСК. На противагу, псевдоалергічні реакції (неалергічні реакції гіперчутливості) на НПЗП чи продукти харчування можуть бути більш відповідними для ХСК. Діагностика захворювання повинна ґрунтуватися на анамнестичних даних щодо вживання НПЗП або дієти для елімінації чинників, що спричиняють псевдоалергію. Бактеріальні, вірусні, паразитарні або грибові інфекції, такі як, наприклад, *H. pylori*, стрептококи, стафілококи, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, віруси гепатиту, норовірус, парвовірус В19, *Anisakis simplex*,

Таблиця 2. Рекомендовані діагностичні тести при найчастіших підтипах кропив'янки

Типи	Підтипи	Рутинні діагностичні тести (рекомендовані)	Розширена діагностична програма <sup>1</sup> (на основі анамнезу) Для ідентифікації причин захворювання або факторів, що спричинюють хворобу, а також з метою диференційної діагностики, якщо показано
Спонтанна кропив'янка	ГСК	Жодний	Жодний <sup>2</sup>
	ХСК	Розгорнутий загальний аналіз крові, ШОЕ та/або СРП	Уникнення підозрюваних тригерних факторів (наприклад, медикаментів); Проведення діагностичних тестів для виявлення (у будь-якій послідовності): (I) інфекційних захворювань (наприклад, <i>Helicobacter pylori</i> ); (II) функціональних аутоантитіл (наприклад, аутологічний тест з ін'єкцією сироватки); (III) захворювань цитоподібної залози (гормони щитоподібної залози та аутоантитіла); (IV) алергій (шкірні алергопроби та/або тест уникнення алергену, наприклад, гіпоалергенна дієта); (V) супутньої хронічної індукованої кропив'янки, див. далі (36); (VI) тяжких системних захворювань (наприклад, визначення рівня триптази); (VII) інше (наприклад, біопсія ураженої шкіри)
Індукована кропив'янка	Холодова кропив'янка	Холодова провокаційна проба та тест порогових рівнів <sup>3,4</sup>	Розгорнутий загальний аналіз крові та ШОЕ або СРП, виключення інших захворювань, особливо інфекційних (37)
	Кропив'янка сповільненого типу від тиску	Проба з тиском та тест визначення порогового тиску <sup>3,4</sup>	Жодний
	Теплова кропив'янка	Теплова провокаційна проба та пороговий тест <sup>3,4</sup>	Жодний
	Сонячна кропив'янка	Тест з УФ-світлом і світлом видимого спектру з різною довжиною хвилі, а також пороговий тест <sup>3</sup>	Виключити дерматози, індуковані світлом
	Симптоматичний дермографізм	Дермографічний і пороговий тести <sup>3,4</sup>	Розгорнутий загальний аналіз крові, ШОЕ та СРП
	Вібраційний АНН	Вібраційний тест, наприклад, тест з коловоротом або міксером <sup>4</sup>	Жодний
	Аквагенна кропив'янка	Провокаційні проби <sup>4</sup>	Жодний
	Холінергічна кропив'янка	Провокаційні проби та тести для визначення порогового рівня подразників <sup>4</sup>	Жодний
	Контактна кропив'янка	Провокаційні проби <sup>4</sup>	Жодний

ШОЕ, швидкість осідання еритроцитів; СРП, С-реактивний протеїн.

<sup>1</sup>Залежно від підозрюваної причини.

<sup>2</sup>Окрім тих випадків, коли анамнез пацієнта вказує на необхідність наступного обстеження, наприклад, у випадку алергії.

<sup>3</sup>Усі проби виконують з різними рівнями сили потенційного тригера для визначення порогового рівня.

<sup>4</sup>Деталі щодо провокаційних і порогових проб див. (36)

*Entamoeba spp*, *Blastocystis spp* можуть спричинити розвиток кропив'янки [38–40]. Частота та релевантність інфекційних захворювань значно відрізняються між різними групами пацієнтів та у різних географічних регіонах. Наприклад, обговорюється, що *Anisakis simplex*, нематода морських риб, може бути причиною рецидивної ГСК у тих частинах світу, де часто споживають сиру рибу [41, 42]. Важливість інфекції *H. pylori*, зубної або вушної інфекції, інфекцій носа та горла також відрізняються у різних групах пацієнтів [40, 43–46]. Майбутні дослідження необхідні для того, щоб зробити остаточні висновки щодо ролі інфекцій у розвитку кропив'янки.

Не було запропоновано проводити рутинний скринінг щодо злоякісних пухлин під час діагностики основних причин кропив'янки. Незважаючи на те, що було повідомлено про дещо збільшену поширеність злоякісних захворювань у пацієнтів з кропив'янкою у Тайвані [47], не існує достатньої кількості доказів причинно-наслідкового зв'язку кропив'янки з неопластичними захворюваннями. Однак слід виключити злоякісне захворювання, якщо

в анамнезі пацієнта є факти, що вказують на імовірність онкозахворювання (наприклад, скарги на раптову втрату ваги).

На даний момент єдиними загальнодоступними тестами для виявлення аутоантитіл проти IgE або Fc R1 (рецептор IgE з високим рівнем спорідненості) є аутогемологічний шкірний тест з ін'єкціями сироватки (Autologous Serum Skin Test – ASST) і тести активації базофілів (basophil activation tests – BATs). ASST – це неспецифічний скринінговий тест, за допомогою якого можна оцінити наявність факторів вивільнення гістаміну будь-якого типу в сироватці крові, а не лише аутоантитіла вивільнення гістаміну. ASST слід виконувати з максимальною обережністю, оскільки можна заразити людину, якщо буде помилково введено пацієнтові сироватку іншої людини. Роз'яснення щодо цих лабораторних досліджень можна знайти в окремому програмному документі EAACI / GA<sup>2</sup> LEN [48, 49].

Тести активації базофілів дають змогу оцінити вивільнення гістаміну або збільшення кількості маркерів активації донорських базофілів у відповідь на стимуляцію



сироваткою крові хворих на ХСК. ВАТ можуть допомогти як оцінити активність захворювання у хворих на кропив'янку [50, 51], так і діагностувати автоімунну кропив'янку [52]. Більше того, ВАТ можна використовувати як маркер для оцінки чутливості до циклоспорину А або омалізумабу [53, 54].

У деяких суб'єктів з ХСК відзначають низьку кількість базофілів у крові, а також було виявлено, що в таких пацієнтів базофіли демонструють знижене вивільнення гістаміну, опосередковане рецепторами IgE, у відповідь на анти-IgE. Базофіли виявляють в ураженнях ділянок шкіри у хворих на ХСК [19]. Ремісія ХСК пов'язана зі збільшенням кількості базофілів у крові та гістаміновою відповіддю, спричиненою IgE-рецепторами [55, 56]. Збільшення кількості базофілів також спостерігається при анти-IgE лікуванні [57]. Цю знахідку, однак, слід детальніше розглянути в майбутніх дослідженнях і в даний час вона не включена у рекомендації з діагностики. Проте слід зазначити, що мала кількість базофілів у крові не є показанням для проведення наступних досліджень. Відомо також, що рівні D-димеру є значно вищими у пацієнтів з активною ХСК і зменшуються у відповідності до клінічної реакції на лікування омалізумабом. Релевантність таких висновків ще не зовсім зрозуміла і в даний час не рекомендується визначення рівнів D-димеру [58, 59].

### Оцінка активності, впливу та контролю перебігу захворювання

Активність спонтанної кропив'янки слід оцінювати як у клініці, так і в ході клінічних випробувань за допомогою UAS7 (табл. 3) – уніфікованої та простої шкали, яка була запропонована в останній редакції рекомендацій і перевірена [60, 61]. UAS7 ґрунтується на оцінці основних ознак і симптомів кропив'янки (пухирі та свербіж), які були задокументовані пацієнтом, що робить таку оцінку особливо цінною. Використання UAS7 полегшує порівняння результатів досліджень, що були проведені в різних центрах. Оскільки активність кропив'янки часто змінюється, загальну активність захворювання найкраще визначати на основі оцінки симптомів, що спостерігалися протягом 24 год, пацієнтами один раз на день упродовж кількох днів. UAS7, тобто сума балів за 7 послідовних днів, слід рутинно використовувати в клінічній практиці для визначення активності захворювання та відповіді на лікування у хворих, що страждають на ХСК. Для пацієнтів з АНН було розроблено та затверджено нову шкалу для оцінки активності захворювання, Шкала активності АНН (Angioedema Activity Score – AAS) [62].

Окрім активності хвороби, важливо оцінити вплив захворювання на якість життя пацієнта, а також контроль перебігу захворювання як у клінічній практиці, так і клінічних випробуваннях. Останнім часом набув особливої

цінності тест контролю кропив'янки (Urticaria Control Test – UCT) для оцінки перебігу захворювання [63, 64]. UCT було розроблено та затверджено для визначення контролю усіх форм ХК (ХСК та ХІК). UCT має лише чотири пункти, у яких чітко розрізняється для пацієнтів «добре контрольований перебіг» і «погано контрольований перебіг», а тому підходить для рутинного застосування у клінічній практиці. Граничне значення для добре контрольованого захворювання становить 12 з можливих 16 балів. Цей тест допомагає приймати рішеннями щодо лікування.

Необхідно оцінити активність захворювання, вплив і контроль перебігу під час першого і кожного наступного візиту, беручи до уваги, що деякі інструменти як, наприклад, UAS може використовуватися лише проспективно, а інші, як, наприклад UCT, дають змогу провести ретроспективну оцінку. З цією метою можна використовувати перевірені інструменти для оцінки ХК, такі як UAS7, AAS, CU-Q2oL, AE-QoL та UCT.

Чи слід проводити оцінку активності захворювання, впливу та контролю перебігу хвороби у пацієнтів з ХК?		
Ми рекомендуємо проводити оцінку активності захворювання, впливу і контролю перебігу хвороби у пацієнтів з ХК під час кожного візиту до лікаря. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу
Які інструменти слід застосувати для оцінки та моніторингу активності ХСК?		
Ми пропонуємо застосовувати шкалу активності кропив'янки, UAS7, а також шкалу активності АНН, ААS, для оцінки активності захворювання у пацієнтів з ХСК. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу
Які інструменти слід використовувати для оцінки та моніторингу порушення якості життя пацієнтів з ХСК?		
Ми пропонуємо використовувати опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на ХК, CU-Q2oL, опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на АНН, AE-QoL, для оцінки порушення якості життя пацієнтів з ХСК. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу
Які інструменти слід використовувати для оцінки та моніторингу контролю перебігу захворювання у пацієнтів з ХСК?		
Ми пропонуємо використовувати тест контролю кропив'янки, UCT, для оцінки контролю перебігу захворювання у пацієнтів з ХСК. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу

У випадку ХІК необхідно визначати пороговий рівень фактора, що спричинює розвиток реакції, для оцінки

Таблиця 3. Шкала оцінки активності кропив'янки (UAS7) для ХСК

Оцінка	Пухирі	Свербіж
0	Відсутні	Відсутній
1	Незначно виражені (<20 пухирів/24 год)	Незначно виражений (наявний, але не дошкульний і не завдає клопоту)
2	Помірно виражені (20–50 пухирів/24 год)	Помірно виражений (завдає клопоту, але не перешкоджає нормальній щоденній активності або сну)
3	Значно виражені, інтенсивні (>50 пухирів/24 год)	Інтенсивний (виражений свербіж, який завдає багато незручностей та перешкоджає нормальній щоденній активності та сну)

Сумарна оцінка: 0–6 балів щодня і підсумовується за весь тиждень (максимально 42 бали)

активності захворювання, наприклад, критичну температуру та часові межі холодової провокації у випадку холодової кропив'янки. Ці порогові дають змогу як пацієнтам, так і лікуючим лікарям оцінити активність захворювання та відповідь на лікування [65–70].

### Діагностика ХІК

У випадку ХІК слід проводити діагностику відповідно до рекомендацій консенсусу щодо визначення захворювання, обстежень та лікування ХІК [36]. Обстеження необхідні для ідентифікації підтипу ХІК та визначення порогових рівнів тригерів [36]. Останнє є надзвичайно важливим, оскільки дає змогу оцінити активність захворювання та відповідь на лікування. Водночас для більшості типів ХІК доступні затверджені інструменти для проведення провокаційних проб [36]. Приклади таких інструментів охоплюють інструменти для холодової та теплової кропив'янки такі як пристрій для проведення провокаційної проби на основі елемента Пелт'є (TempTest®) [71], для діагностики симптоматичного дермографізму було розроблено дермографометр (FricTest®) [72, 73], а також існують пристрої для діагностики кропив'янки сповільненого типу від тиску. Для діагностики холінергічної кропив'янки використовують градуйований провокаційний тест з, наприклад, ергометрією з керуванням пульсом [68, 74]. У пацієнтів з контактною або аквагенною кропив'янкою необхідно проводити оцінку активності захворювання за допомогою відповідних шкірних провокаційних тестів [36].

### Діагностика в дітей

Кропив'янка зустрічається у всіх вікових групах, зокрема в немовлят і маленьких дітей. Хоча дані щодо ХСК у дитячому віці усе ще нечисленні, нещодавні дослідження показують, що поширеність ХІК і ХСК, основні причини розвитку ХСК у дітей дуже схожі з такими у дорослих з деякими незначними відмінностями [75–78].

Отже, діагностичні підходи у дітей повинні бути подібними до тих, що застосовують у дорослих.

Обстеження у дітей, що страждають на кропив'янку, має такі самі цілі, що й у дорослих:

1) Під час диференційної діагностики слід виключити з особливою уважністю кріопірин-асоційований періодичний синдром (CAPS). CAPS – це рідкісне захворювання, що характеризується появою висипу, схожого на кропив'янку, у дитячому віці [79].

2) Якщо можливо, тобто залежно від віку дитини, активності захворювання, впливу і контролю перебігу, необхідно використати ті самі інструменти для оцінки захворювання, що використовуються у дорослих, хоча слід зазначити, що на сьогодні не існує жодних затверджених специфічних для дитячого віку інструментів для оцінки захворювання.

3) Необхідно ідентифікувати тригерні фактори, що спричиняють розвиток загострення, та, якщо це показано, слід шукати основні чинники патогенезу, які аналогічні таким у дорослих. У дітей з ХІК слід проводити аналогічні провокаційні проби та тести для визначення порогових рівнів тригерів.

### Лікування кропив'янки

#### Принципи лікування

1. Метою терапії є лікування хвороби, поки не зникнуть усі симптоми.

2. Терапевтичний підхід у випадку ХК може охоплювати:

- а) ідентифікацію та елімінацію основних причин,
- б) уникнення контакту з факторами, що спричиняють розвиток симптомів,
- в) індукція толерантності та/або
- г) використання фармакологічного лікування для запобігання вивільненню медіаторів небезпечних клітин та/або впливу медіаторів мастоцитів.

3. Лікування має відповідати основним принципам лікування настільки, наскільки це необхідно, однак і найменшою мірою, наскільки це можливо. Це може означати підвищення або пониження в алгоритмі лікування відповідно до перебігу захворювання.

Чи повинно лікування мати на меті повний контроль симптомів кропив'янки?		
Ми рекомендуємо мати на меті повний контроль симптомів кропив'янки, беручи до уваги, наскільки це можливо, безпечність лікування та якість життя кожного пацієнта. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу

### Виявлення та усунення основних причин захворювання, а також уникнення факторів, що спричиняють розвиток кропив'янки

Передумовою для усунення основної причини захворювання є встановлення точного діагнозу. Однак, ідентифікація причини ХК залишається складною у більшості випадків, наприклад, інфекції можуть бути причиною захворювання, обтяжуючими чинниками або взагалі не бути пов'язаними з кропив'янкою. Єдиним достовірним підтвердженням того, що підозрюваний агент або тригер спричиняє кропив'янку, є ремісія симптомів після елімінації причинного фактора та рецидив симптомів після повторного контакту з тригерним фактором під час подвійно сліпої провокаційної проби. Спонтанна ремісія кропив'янки може виникнути в будь-який час, елімінація імовірної причини або тригерного фактора може виникнути випадково.

**Медикаменти.** Коли під час обстеження пацієнта виникає підозра, що захворювання спричинено певними медикаментами, слід повністю припинити його прийом або замінити на препарат з іншої фармакологічної групи, якщо це необхідно. Медикаменти, що зумовлюють неалергічні реакції гіперчутливості (НПЗП) можуть не лише спричиняти, а й призводити до розвитку загострень уже існуючої ХСК [80], так що припинення вживання медикаменту в останньому випадку лише призведе до покращення стану деяких пацієнтів та зменшення вираженості симптомів.

Чи слід рекомендувати пацієнтам з ХСК припинити вживання певних ліків, якщо є підозра, що вони погіршують перебіг захворювання?		
Ми рекомендуємо порадити пацієнтам з ХСК припинити вживання ліків, якщо є підозра, що вони погіршують перебіг захворювання, наприклад НПЗП. (на основі консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу

**Фізичні чинники.** Бажано уникати фізичних стимулів для лікування ХІК, але зазвичай цього дуже важко досягнути. Пацієнт повинен бути обізнаним щодо фізичних властивостей відповідних чинників, щоб розпізнати і контролювати експозицію у повсякденному житті. Так, наприклад, це особливо важливо у випадку кропив'янки сповільненого типу від тиску і симптоматичного дермографізму,

оскільки на їх розвиток впливає тиск, що визначається як сила, яка діє на одиницю площі, тож такі прості заходи, як розширення ручки тяжких мішків для пацієнтів з кропив'яркою сповільненого типу від тиску або зменшення тертя в разі симптоматичного дермографізму може бути корисним для запобігання виникненню симптомів. Подібні міркування стосуються і холодової кропив'янки, пацієнти повинні пам'ятати про вплив холодного вітру. У випадку сонячної кропив'янки може бути важливим точне визначення діапазону довжини світлових хвиль для вибору відповідних сонцезахисних кремів або для вибору ламп з УФ-А фільтром. Проте у багатьох пацієнтів поріг чутливості до відповідного фізичного тригера є низьким, а тому повне уникнення розвитку симптомів є практично неможливе. Наприклад, тяжкий симптоматичний дермографізм іноді плутають з ХСК, оскільки, здавалося б, вільний одяг спричиняє тертя об шкіру пацієнта або ненавмисне почухування легко спричиняє розвиток пухирів у цій ділянці.

**Ерадикація інфекційних агентів і лікування запальних процесів.** На відміну від ХІК, ХСК часто асоційовані з різними запальними або інфекційними захворюваннями. Деякі дослідники вважають цей зв'язок важливим, однак деякі дослідження мають суперечливі результати та методологічні недоліки. Інфекції, що потребують належного лікування, охоплюють інфекції травного тракту, такі як *H. pylori*, або бактеріальні інфекції носоглотки [81] (навіть якщо зв'язок з кропив'яркою не є очевидним у окремого пацієнта, мета-аналіз демонструє загальну малу кількість доказів на користь ерадикаційної терапії [81], слід провести ерадикаційну терапію *H. pylori*, оскільки відомо про зв'язок цієї інфекції з раком шлунка [82]). Якщо є показання, також слід провести ерадикацію паразитів кишечника, можливої причини ХСК, що рідко зустрічається в індустріально розвинених країнах [81, 83]. У минулому кишковий кандидоз вважався важливим чинником, пов'язаним з розвитком ХСК [81], але результати нещодавніх досліджень не підтримують теорію, що кандидоз відіграє значну роль у розвитку кропив'янки [84]. Окрім інфекційних хвороб, хронічні запальні процеси, що виникають при різноманітних захворюваннях, потенційно можуть ініціювати розвиток ХСК. Це особливо стосується гастриту, рефлюкс-езофагіту або запалення жовчних протоків або жовчного міхура [85, 86]. Проте, як і у випадку з інфекціями, доволі важко зрозуміти, чи якісь з них відіграють важливу роль у розвитку ХСК, але усе ж такі стани потребують лікування, оскільки багато хто з них також можуть бути пов'язані з розвитком злоякісних новоутворень.

**Зменшення фізичного та емоційного стресу.** Хоча механізми розвитку стрес-індукованих загострень недостатньо добре вивчено, деякі дані свідчать про те, що активність захворювання та ступінь тяжкості корелює з рівнем стресу [87]. Це стосується як емоційного стресу, так і фізичного, який в деяких випадках може відігравати важливу роль у розвитку симптомів захворювання, як у випадку холінергічної кропив'янки [88].

**Зменшення рівня функціональних автоантитіл.** Пряме зменшення рівня функціональних автоантитіл за допомогою плазмаферезу може мати тимчасовий ефект у деяких пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (89). Через обмежений досвід застосування плазмаферезу

та високу вартість такого лікування, ця терапія пропонується для лікування автоантитіл-позитивних хворих, що страждають на ХСК, у яких усі інші види лікування не були ефективними.

**Дієтичне харчування.** ІgE-опосередкована харчова алергія надзвичайно рідко є основною причиною ХСК [90, 91]. Якщо ж її було виявлено, слід уникати конкретних харчових алергенів, наскільки це можливо, що призводить до ремісії захворювання протягом менш ніж 24 год. У деяких хворих з ХСК спостерігають псевдоалергічні реакції (реакції гіперчутливості, не пов'язані з ІgE) до природних продуктів харчування, а в деяких випадках до харчових добавок [90–95]. Харчовий раціон, що містить лише в невеликих кількостях природні або штучні псевдоалергени, було протестовано в різних країнах [96], окрім того також дієта зі зниженим вмістом гістаміну зменшила вираженість симптомів у пацієнтів, які її дотримувалися [97]. Ці дієти доволі суперечливі і досі не були підтверджені у добре розроблених подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Однак, як правило, такої дієти потрібно дотримуватися щонайменше протягом 2–3 тиж, перш ніж спостерігатимуться її сприятливі ефекти. Проте слід зазначити, що такий вид лікування потребує співпраці пацієнта і його успішність може істотно відрізнятись через регіональні відмінності харчових і дієтичних традицій. Необхідні наступні дослідження щодо впливу натуральних і штучних інгредієнтів харчових продуктів на розвиток кропив'янки.

#### **Індукція толерантності**

Індукція толерантності може бути корисною у випадку деяких підтипів кропив'янки. Прикладами є холодова кропив'янка, холінергічна кропив'янка та сонячна кропив'янка, у випадку якої навіть нашвидкуруч проведена УФ-А терапія була ефективною протягом 3 днів [98]. Однак індукція толерантності триває лише декілька днів, а отже, для підтримання толерантності необхідний постійний щоденний вплив тригерного фактора з силою, що відповідає пороговому рівню. Індукція і підтримка толерантності часто не сприймаються пацієнтами, як, наприклад у випадку холодової кропив'янки, коли для цього потрібні щоденні холодні ванни/або приймання душі з холодною водою.

#### **Симптоматичне фармакологічне лікування**

Основною ціллю фармакологічного лікування є повне розрешення симптомів. Інший загальний принцип фармакотерапії полягає в тому, щоб використовувати препарати у настільки великих дозах, наскільки це потрібно, але водночас у настільки малих, наскільки це можливо. Таким чином, кількість і вибір препаратів може змінюватися в ході захворювання.

Основною ціллю терапії, спрямованої на зменшення симптомів, є зменшення ефектів медіаторів опасистих клітин, таких як гістамін, фактор активації тромбоцитів (ФАТ) та інших на органі-мішені. Багато симптомів кропив'янки опосередковані в першу чергу впливом гістаміну на  $H_1$ -рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах (утворення пухирів) і на сенсорних нейронах (нейрогенне почервоніння і свербіж). Таким чином, безперервне лікування  $H_1$ -антигістамінними препаратами (АГП) має виняткове значення у терапії кропив'янки (доступні дані щодо безпечності препаратів при постійному прийомі впродовж кількох років). Необхідність



безперервного використання АГП у терапії ХК підтримується не лише результатами клінічних випробувань [99, 100], але й механізмом дії цих лікарських засобів, оскільки вони є зворотними агоністами з переважною спорідненістю до неактивних  $H_1$ -рецепторів гістаміну та стабілізують їх у цій конформації, зміщуючи рівновагу у бік неактивного стану.

Проте, інші медіатори мастоцитів (ФАТ, лейкотрієни, цитокіни) також можуть бути залучені в патологічний процес, крім того може спостерігатися виражена клітинна інфільтрація, із залученням базофілів, лімфоцитів і еозинофілів [101]. Симптоми, пов'язані з цими медіаторами, можуть повністю розршитися у відповідь на короткотривале підвищення рівня глюкокортикостероїдів (ГКС) і можуть бути відносно рефрактерними до АГП.

Ці загальні міркування стосуються фармакотерапії усіх форм ГК та ХК. Проте різниця між спонтанною кропив'янкою та ХК полягає в тому, що у випадку деяких форм фізичної кропив'янки, як, наприклад, холодова кропив'янка, замість безперервного лікування може бути ефективним використання препаратів за потреби. Особливо, якщо пацієнт знає про те, що на нього діятиме тригер, такий як очікуваний вплив холоду під час плавання влітку, прийому АГП за 2 год до впливу тригерного фактора може бути достатньо.

АГП доступні для лікування кропив'янки з 1950-х років. Старіші АГП I покоління мають яскраво виражені антихолінергічні ефекти та седативну дію на центральну нервову систему (ЦНС), а також взаємодіють з алкоголем і препаратами, що впливають на ЦНС, такими як анальгетики, снодійні, седативні засоби та антидепресанти, вони також можуть порушувати REM-сон і впливати на здатність до навчання та продуктивність. Порушення концентрації особливо помітно, коли необхідно виконувати багато задач, а також під час виконання складних сенсорних завдань, таких як керування автомобілем. У програмному документі GA<sup>3</sup>LEN [102] настійно рекомендується більше не використовувати АГП I покоління для лікування алергій як у дорослих, так і в дітей. Цю точку зору висвітлено і в рекомендаціях ВООЗ ARIA (103). На підставі достовірних доказів про можливі серйозні побічні ефекти, спричинені старими седативними АГП (були повідомлення про летальні передозування), ми рекомендуємо не використовувати ці препарати у звичайному лікуванні ХК як препарати першої лінії, окрім тих регіонів світу, де сучасні АГП II покоління недоступні. Побічні ефекти АГП I покоління найбільш виражені у прометазину, дифенгідраміну, кетотифену та хлорфенаміну, патогенез виникнення побічних ефектів у випадку застосування цих препаратів добре зрозумілий. Вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), зв'язуються з  $H_1$ -рецепторами в ЦНС і перешкоджають виникненню нейромедіаторних ефектів гістаміну. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), яка є новим стандартом, засвідчує проникнення цих препаратів через ГЕБ, тим самим підтверджуючи безпосередній зв'язок взаємодії препарату з  $H_1$ -рецепторами ЦНС з впливом на функцію ЦНС [104].

Розробка сучасних АГП II покоління призвела до появи препаратів, які не чинять седативного ефекту або він мінімально виражений, а також не спричинюють

антихолінергічних ефектів. Проте 2 з сучасних препаратів II покоління, які були розроблені раніше, астемізол і терфенадин, які були, по суті, пролікамі, ставали повністю активними після метаболізму в печінці, однак вони мали кардіотоксичні властивості, якщо цей метаболізм блокувався при одночасному використанні інгібіторів 3A4 ізоферменту цитохрому P450 (CYP), таких як кетоконазол або еритроміцин. Обидва препарати не доступні в більшості країн, і ми рекомендуємо їх не використовувати.

В останні десятиліття було досягнуто більшого прогресу в галузі безпеки лікарських засобів, адже було розроблено велику кількість нових сучасних АГП II покоління [104]. Не щодо всіх АГП було проведено клінічні випробування щодо їх застосування для лікування кропив'янки, але доступно багато досліджень щодо неседативних препаратів, таких як, наприклад цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, ебастин, рупатадин і біластин. Сучасні АГП II покоління повинні розглядатися як препарати першої лінії для симптоматичного лікування кропив'янки, адже мають добрий профіль безпеки. Проте практично відсутні сучасні, добре розроблені клінічні випробування, що порівнювали б ефективність і безпеку сучасних АГП II покоління у лікуванні кропив'янки.

<b>Чи надається перевага АГП II покоління над АГП I покоління у лікуванні ХК?</b>		
<b>Ми рекомендуємо надавати перевагу АГП II покоління над АГП I покоління для лікування пацієнтів з ХК.</b> (на основі доказової бази та консенсусу)	↑	> 90% консенсусу
<b>Чи слід застосовувати сучасні <math>H_1</math>-антигістамінні препарати 2 покоління як засоби першої лінії для лікування кропив'янки?</b>		
<b>Ми рекомендуємо застосовувати сучасні АГП II покоління як засоби першої лінії для лікування кропив'янки.</b> (на основі доказової бази та консенсусу)	↑↑	> 90% консенсусу
<b>Чи слід пацієнтам з ХК регулярно вживати сучасні АГП II покоління чи лише за потреби?</b>		
<b>Ми рекомендуємо регулярно вживати сучасні АГП II покоління для лікування пацієнтів з ХК.</b> (на основі доказової бази та консенсусу)	↑	> 90% консенсусу
<b>Чи слід застосовувати декілька сучасних АГП II покоління одночасно?</b>		
<b>Ми не рекомендуємо застосовувати декілька сучасних АГП II покоління одночасно.</b> (на основі консенсусу)	↓↓	> 90% консенсусу

Існують дослідження, які показують користь вищих доз АГП II покоління у окремих пацієнтів [105–107], що підтверджують результати попередніх досліджень, у яких було зроблено такі самі висновки, використовуючи АГП I покоління [108, 109]. Це підтверджено в дослідженнях з використанням збільшених доз аж до 4-разового збільшення доз біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину і рупатадину [105, 106, 110–113].

Таким чином, ці дослідження свідчать, що більшість пацієнтів з кропив'янкою не відповідають на лікування стандартними дозами, водночас ефективним буде підвищення доз АГП. Застосування АГП

у стандартних дозах належить до першої лінії лікування кропив'янки, у підвищених дозах – до другої лінії лікування (рис. 2).

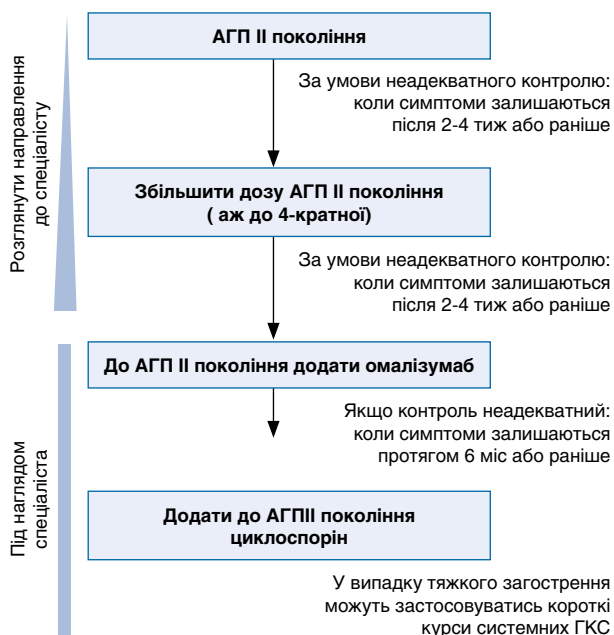


Рис. 2. Алгоритм лікування ХК (Консенсус > 90%)

<b>Чи ефективно чотириразове збільшення дози сучасного АГП II покоління і чи надається перевага такому лікуванню у порівнянні з іншими методами лікування кропив'янки (друга лінія лікування)?</b>		
<b>Ми рекомендуємо збільшити дозу сучасного АГП II покоління в 4 рази у пацієнтів з ХК, яка не відповідає на лікування одинарною (стандартною) дозою сучасного АГП II покоління.</b> (на основі доказової бази та консенсусу)	↑	> 90% консенсусу
<b>Чи слід застосовувати АГП II покоління в дозі, що перевищує чотириразову, якщо відсутнє покращення стану пацієнта?</b>		
<b>Ми не рекомендуємо застосовувати АГП у дозах, що перевищують чотириразові, для лікування ХК.</b> (на основі консенсусу)	↓↓	> 90% консенсусу

### Майбутні терапевтичні можливості для лікування пацієнтів, що не відповідають на АГП

Було показано, що омалізумаб (анти-IgE) є дуже ефективним і безпечним препаратом для лікування ХСК [114–119]. Повідомляється також про те, що омалізумаб є ефективним у лікуванні ХІК [120, 121], у тому числі холінергічної [122], холодової [70, 123], сонячної [124], теплової кропив'янки [125], симптоматичного дермографізму [69, 126], а також кропив'янки сповільненого типу від тиску [127]. У випадку ХСК омалізумаб запобігає розвитку АНН [128], помітно покращує якість життя [8, 129], підходить для тривалого застосування [130] і ефективно застосовується у лікуванні рецидиву захворювання після припинення лікування [130, 131]. Для лікування ХК застосовують омалізумаб у дозах від 150 до 300 мг на місяць. Дозування не залежить від рівня загальних IgE у сироватці [132]. Рекомендована доза для лікування ХСК становить 300 мг кожні 4 тиж. Стандартні дози та тривалість лікування відрізняються у різних країнах.

<b>Чи є омалізумаб корисним як додаткове лікування для пацієнтів, які не відповідають на лікування АГП у високих дозах (терапія третьої лінії кропив'янки)?</b>		
<b>Ми рекомендуємо додавати омалізумаб * до лікування пацієнтів, які не відповідають на терапію АГП II покоління.</b> (на основі доказової бази і консенсусу) <b>* в даний час ліцензовано для застосування у лікуванні кропив'янки</b>	↑↑	> 90% консенсусу

Циклоспорин А також чинить помірний прямий вплив на вивільнення медіаторів опасистими клітинами [133, 134]. Ефективність циклоспорину А в комбінації з сучасним АГП II покоління було продемонстровано в плацебо-контрольованих дослідженнях [135–137], а також у відкритих контрольованих дослідженнях [138] ХСК, але цей препарат не можна рекомендувати як стандартне лікування через більшу частоту побічних ефектів [136]. Кропив'янка не належить до основних показань для призначення циклоспорину А, рекомендується його застосування лише в пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, що не відповідає на будь-які дози комбінації АГП і омалізумабу. Проте циклоспорин А має набагато кращий показник ризик/користь у порівнянні з тривалим застосуванням ГКС.

<b>Чи може бути корисним призначення циклоспорину А як додаткового лікування пацієнтам, які не відповідають на терапію високими дозами АГП (терапія третьої лінії кропив'янки)?</b>		
<b>Ми пропонуємо додати циклоспорин А для лікування пацієнтів з ХК, що не відповідає на лікування АГП II покоління.</b> (на основі доказової бази і консенсусу)	↑	> 90% консенсусу
<b>Коментар авторів:</b> як показано у діагностичному алгоритмі на основі консенсусу (рис. 2), який було затверджено пізніше, було вирішено, що спершу слід призначити омалізумаб, оскільки циклоспорин А не було ліцензовано для застосування у лікуванні кропив'янки і він має значно більше побічних ефектів.		

Деякі попередні рандомізовані клінічні дослідження оцінювали ефективність використання антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛР). Важко порівняти ці дослідження через те, що вони проводилися в різних популяціях, наприклад, включення пацієнтів, які мають непереносимість лише до аспірину та харчових добавок, або виключення з дослідження ASST-позитивних пацієнтів. Загалом рівень доказів щодо ефективності АЛР для лікування кропив'янки є низьким, але найкращим препаратом є монтелукаст.

<b>Чи може бути корисним застосування АЛР як додаткове лікування у пацієнтів, які не відповідають на терапію високими дозами АГП?</b>		
<b>Ми не можемо рекомендувати застосування монтелукасту як додаткового лікування до АГП у пацієнтів з ХК, яка не відповідає на лікування АГП.</b> (на основі доказової бази і консенсусу)	0	> 90% консенсусу

В даний час топічні ГКС часто і успішно використовують для лікування багатьох алергічних захворювань, але у випадку кропив'янки топічні ГКС не допомагають (за винятком кропив'янки від тиску на стопах як альтернативна терапія з низьким рівнем доказовості). Якщо застосовують системні ГКС, необхідна доза становить від 20 до 50 мг/добу преднізону, що при тривалому застосуванні обов'язково спричиняє розвиток побічних ефектів.

Існує сильна рекомендація не використовувати тривало ГКС за межами спеціалізованих клінік. Залежно від країни також потрібно брати до уваги, що ГКС не були ліцензовані для використання у лікуванні ХК (наприклад, у Німеччині преднізолон має ліцензію для застосування лише у випадку ГК). У випадку ГК та загострень ХСК застосування короткого курсу пероральних ГКС, тобто лікування триває максимум 10 днів, може ефективно зменшити тривалість/активність захворювання [139, 140]. Тим не менше, немає достатньої кількості добре продуманих рандомізованих клінічних досліджень.

Чи слід застосовувати пероральні ГКС як додаткове лікування у терапії кропив'янки?		
Ми не рекомендуємо тривало використовувати системні ГКС в лікуванні ХК. (на основі консенсусу)	⇓	> 90% консенсусу
Ми пропонуємо розглянути можливість призначення короткотривалого курсу системних ГКС для лікування хворих із загостренням ХК. (на основі консенсусу)	↑	> 90% консенсусу

Хоча чотириразові дози АГП будуть ефективними у значної частини хворих з кропив'янкою, альтернативне лікування необхідне для інших пацієнтів, які не відповідають на лікування АГП. Перш ніж розпочати альтернативне лікування рекомендується зачекати 1–4 тиж, щоб забезпечити повну ефективність нового лікування.

Оскільки вираженість кропив'янки може змінюватися і спонтанна ремісія може відбутися в будь-який час, також рекомендується переглядати необхідність продовження лікування або призначення альтернативного лікування кожні 3–6 міс.

Окрім омалізумабу та циклоспорину А, застосування яких обмежене через їх високу вартість, багато альтернативних методів лікування, таких як комбінація сучасного АГП II покоління з АЛР, ґрунтуються на клінічних випробуваннях з низьким рівнем доказовості (табл. 9). Таким чином, на підставі рівня доказів рекомендації щодо застосування препаратів третьої і четвертої лінії обмежені (див. алгоритм на рис. 2).

H<sub>2</sub>-антагоністи і дапсон, рекомендовані в попередніх версіях рекомендацій, тепер не рекомендовані в алгоритмі у зв'язку з малою кількістю доказів, але вони, можливо, все ще залишаються актуальними, оскільки дуже доступні в умовах деяких більш обмежених систем охорони здоров'я. Сульфасалазин, метотрексат, інтерферон, плазмаферез, фототерапія, внутрішньовенні імуноглобуліни (IVIg / IGIV) та інші варіанти лікування мають низьку якість доказів або було просто опубліковано низьку клінічних випадків (табл. 9) [2]. Незважаючи на недостатню кількість опублікованих даних щодо цих препаратів, усі вони можуть бути корисними для певних пацієнтів у відповідних клінічних ситуаціях [141].

Чи може бути корисним призначення H <sub>2</sub> -АГП як додаткового лікування у пацієнтів, які не відповідають на терапію низькими або високими дозами H <sub>1</sub> -АГП?		
Ми не можемо рекомендувати або не рекомендувати комбіноване використання H <sub>1</sub> - та H <sub>2</sub> -антагоністів у пацієнтів з ХК. (на основі доказової бази і консенсусу)	0	> 75% консенсусу

Антагоністи фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) [142] та IVIG / IGIV [143–146], які успішно використовували в деяких випадках, зараз рекомендовані лише для використання у спеціалізованих центрах як останній варіант лікування (тобто, анти-TNF-α для лікування кропив'янки сповільненого типу від тиску та IVIG / IGIV для ХСК) [147, 148].

Для лікування ХСК та симптоматичного дермографізму до лікування АГП може бути додано УФ-В (вузкосмуговий УФ-В, TL01), УФ-А та ПУВА-терапія протягом 1–3 міс [149–151].

Деякі попередньо запропоновані альтернативні методи лікування виявилися неефективними у подвійних плацебо-контрольованих дослідженнях, і їх більше не слід використовувати, оскільки рекомендації мають низький рівень доказовості. До них належать транексамова кислота й кромоглікат натрію для лікування ХСК [152, 153], ніфедипін для симптоматичного дермографізму [154] і колхіцин та індометацин для кропив'янки сповільненого типу від тиску [155, 156]. Однак, наступні дослідження можуть бути необхідними для певних підгруп пацієнтів, наприклад, нещодавно [157] пілотне дослідження в пацієнтів з підвищеним рівнем D-димеру показало, що лікування комбінацією гепарину і транексамової кислоти може бути ефективним.

Чи можуть будь-які інші методи лікування/препарати рекомендуватися як лікування третьої лінії кропив'янки?		
Ми не можемо рекомендувати будь-які інші варіанти лікування. (на основі доказової бази і консенсусу)	0	> 90% консенсусу

## Лікування особливих груп населення

### Діти

Багато клініцистів використовують перш за все седативні H<sub>1</sub>-АГП I покоління для лікування дітей з алергією, припускаючи, що профілі безпечності цих препаратів є більш відомі, ніж сучасних H<sub>1</sub>-АГП II покоління, завдяки тривалішому досвіду роботи з ними. Також сучасні H<sub>1</sub>-АГП II покоління не були сертифіковані для використання у дітей віком до 6 міс у багатьох країнах, водночас рекомендації щодо H<sub>1</sub>-АГП іноді менш зрозумілі, оскільки ці ліки отримали ліцензію для застосування в той час, коли правила належної клінічної практики фармацевтичної промисловості були менш суворими. Внаслідок цього багато лікарів обирають АГП I покоління, які, як зазначалося вище, мають нижчий профіль безпеки в порівнянні з сучасними H<sub>1</sub>-АГП II покоління. Робоча група прийняла сильну рекомендацію, щоб знеохотити лікарів використовувати АГП I покоління для лікування немовлят і дітей. Таким чином, рекомендується застосовувати у дітей як першу лінію лікування ті самі препарати (з урахуванням маси тіла та віку пацієнта), що й в дорослих. У педіатричній практиці слід застосовувати тільки ліки з перевіреною ефективністю і доведеною безпечністю. Застосування цетиризину [158], дезлоратадину [159, 160], фексофенадину [161], левоцетиризину [162], рупатадину [163], біластину [164] і лоратадину [158] у дітей було добре вивчено, було встановлено їх безпечність при тривалому застосуванні у педіатричних пацієнтів. Окрім того, вибір сучасного H<sub>1</sub>-АГП II покоління у дітей залежить від віку



та доступності, оскільки не всі препарати наявні у вигляді сиропу або швидко розчинної таблетки, які придатні для використання у дитячому віці. Найменший вік, при якому дозволено застосування певних препаратів, також відрізняється у різних країнах. Всі наступні кроки повинні ґрунтуватися на індивідуальних міркуваннях і бути ретельно обміркованими, оскільки підвищення дози АГП, а також наступні варіанти лікування недостатньо вивчені у дитячій популяції.

Чи слід застосовувати аналогічний алгоритм лікування у дітей?		
Ми рекомендуємо з обережністю застосовувати аналогічний алгоритм лікування у дітей. (на основі консенсусу)	↑	>90% консенсусу

### Вагітні та жінки, що годують груддю

Подібні міркування в принципі стосуються вагітних і годуючих жінок, що годують груддю. Загалом, слід уникати будь-якого системного лікування у вагітних жінок, особливо під час першого триместру. З іншого боку, вагітні жінки мають право отримати найкраще лікування з усіх можливих. Хоча не було проведено систематичного вивчення безпечності лікування у вагітних жінок з кропив'янкою, слід зазначити, що можливі негативні наслідки підвищення рівня гістаміну, що виникає у випадку кропив'янки, під час вагітності також не вивчалися. Що стосується лікування, на сьогодні не було повідомлено про вроджені вади розвитку у дітей жінок, які використовували сучасні АГП II покоління під час вагітності. Проте доступне лише одне дослідження з невеликою вибіркою пацієнтів щодо цетиризину [165] і один великий мета-аналіз щодо лоратадину [166]. Окрім того, в даний час кілька сучасних АГП II покоління відпускаються без рецепта і широко використовуються як при алергічному риніті, так і при кропив'янці, тож можна припустити, що багато жінок використовували ці препарати, особливо на початку вагітності, до того, як вагітність було встановлено. Тим не менше, оскільки під час вагітності обов'язковою є найвища безпечність лікування, пропонується серед сучасних АГП II покоління віддавати перевагу лоратадину з можливістю екстраполяції на дезлоратадин і цетиризину з можливою екстраполяцією на левоцетиризин. Усі H<sub>1</sub>-АГП виділяються з грудним молоком у низьких концентраціях. Рекомендовано використання H<sub>1</sub>-АГП II покоління, тому що іноді в немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, розвиваються седативні ефекти старих H<sub>1</sub>-АГП I покоління, які дитина одержує з грудним молоком.

З обережністю можна пропонувати застосування сучасних АГП II покоління у підвищених дозах під час вагітності, оскільки не було проведено досліджень щодо безпечності такого лікування. Використовуючи лоратадин слід пам'ятати, що цей препарат метаболізується в печінці, що не має значення для його метаболіту дезлоратадину. Необхідно уникати застосування H<sub>1</sub>-АГП I покоління [102]. Було доведено безпечність використання омалізамабу під час вагітності і на даний момент немає жодних ознак тератогенності препарату [167–169]. Всі наступні кроки повинні базуватися

на індивідуальних міркуваннях, перевагу слід віддавати лікам, які мають задовільний показник ризик/користь у вагітних жінок і новонароджених щодо тератогенності та ембріотоксичності. Наприклад, циклоспорин, хоча й не є тератогенним, має ембріотоксичні властивості у тваринних моделях і пов'язаний з передчасними пологамі та низькою масою тіла новонароджених. У кожному конкретному випадку слід визначити, чи переваги застосування циклоспорину для лікування ХК не перевищують ризики при застосуванні у вагітних жінок. Проте всі рішення повинні бути переглянуті відповідно до поточних рекомендацій, опублікованих регулюючими органами.

Чи слід застосовувати аналогічний алгоритм лікування у вагітних і жінок, що годують груддю?		
Ми пропонуємо з обережністю застосовувати аналогічний алгоритм лікування як у вагітних, так і жінок, що годують груддю. Препарати, які протипоказані вагітним, не слід використовувати. (на основі консенсусу)	↑	>90% консенсусу

### Необхідність наступних досліджень

Під час засідання учасниками було визначено кілька галузей, у яких слід продовжити наступні дослідження, що підсумовані на панелі 2.

#### Панель 2

##### Галузі наступних досліджень кропив'янки.

- Глобальна епідеміологія серед дорослих та дітей
- Соціально-економічні наслідки
- Визначення факторів, що активізують мастоцити/базофіли
- Виявлення нових гістологічних маркерів
- Ідентифікація сироваткових біомаркерів активності кропив'янки/активації опасистих клітин
- Визначення мінімальних важливих відмінностей між інструментами, які використовують для оцінки активності захворювання або важливої відповіді (наприклад, UAS, CU-Q2oL)
- Визначення ролі факторів згортання/коагуляції у розвитку ХСК
- Розроблення комерційно доступних тестів *in vitro* для виявлення сироваткових автоантитіл анти-IgE або анти-FcεR1
- Оцінка рівня IgE-автоантитіл
- Роз'яснення пов'язаних психіатричних/психосоматичних захворювань та їх впливу на кропив'янку
- Патомеханізми кропив'янки/АНН, резистентних до АГП
- Проведення подвійно сліпих контрольованих досліджень, які б порівнювали ефективність застосування різних сучасних H<sub>1</sub>-АГП II покоління у високих дозах у випадку ХСК та різних підтипів кропив'янки
- Порівняння ефективності регулярного застосування H<sub>1</sub>-АГП проти застосування за потреби щодо тривалості/тяжкості кропив'янки
- Безпечність доступних медикаментів, тривалий фармакологічний нагляд
- Мультицентрові дослідження можливих ефектів антикоагулянтів (пероральних форм і дериватів гепарину) на перебіг ХСК
- Контрольовані мультицентрові дослідження можливих ефектів додаткового призначення H<sub>2</sub>-АГП, монтелукасту, сульфонів (дапсон/сульфасалазин), метотрексату, азатиоприну

*Переклад реферативного огляду статті «The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria.*

*The 2017 Revision and Update» T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al., Allergy, January 2018, підготувала Христина Ключківська.*

*Повну версію дивіться на сайті <https://onlinelibrary.wiley.com>.*