

О.М. Беш, О.О. Сорокопуд

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

УДК: 616.514-036.12-039-08

КРОПИВ'ЯНКА: ПРИЧИНИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

Резюме. Кропив'янка — це хвороба шкіри, що клінічно проявляється її почервонінням та свербіжем, інколи набряком. Причиною розвитку кропив'янки найчастіше є алергічна реакція на побутові чи пилкові алергени, контактна алергія, інфекція, автоімунні хвороби, онкологія тощо. За даними різних джерел, у 20-30% пацієнтів ми не можемо визначити причину хвороби. Препаратами вибору для лікування пацієнтів із кропив'янкою є блокатори H₁-рецепторів другого покоління. За потреби дозування дозволено збільшувати в декілька разів. У пацієнтів, яким не вдається досягти контролю над симптомами тільки блокаторами H₁-рецепторів, використовують системні глюкокортикостероїди короткими курсами (5-7 днів), омалізумаб, антилейкотрієнові препарати.

Використовуючи тест активності кропив'янки (UAS7), ми змогли порівняти ефективність терапевтичних доз рупатадину, біластину та фексофенадину в перші сім днів лікування.

Ключові слова: хронічна кропив'янка, блокатори H₁-рецепторів, тест активності кропив'янки.

Однією з найчастіших причин звернення до алерголога є кропив'янка. Пацієнти скаржаться на висипання та свербіж шкіри, інколи спостерігається її набряк. Близько 20% людей на нашій планеті хоча б один раз у житті мали прояви кропив'янки і у 2% населення діагностовано хронічну кропив'янку [2]. Дана хвороба знижує якість життя пацієнтів, негативно впливає на сон та працездатність.

Кропив'янку поділяють на гостру, симптоми якої тривають менше 6 тижнів, та хронічну, що клінічно турбує пацієнта більше 6 тижнів. Гостра кропив'янка часто пов'язана із інфекціями верхніх дихальних шляхів, використанням ліків (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати, сиропи), харчовою непереносимістю. Причиною хронічної кропив'янки є контактна алергія, сенсibiliзація до побутових, пилових чи харчових алергенів, захворювання шлунково-кишкового тракту, автоімунні захворювання, хронічні інфекції (*H. pylori*, гепатити B і C, герпесвіруси, гельмінтози). У частини пацієнтів (25-30%), незважаючи на усі можливості сучасної діагностики, не вдається визначити провокуючий фактор.

Механізм розвитку кропив'янки пов'язаний із дегрануляцією дермальних тучних клітин і базофілів із подальшим вивільненням численних медіаторів запалення, включаючи гістамін, серотонін, інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин α (TNF- α). Гістамін зв'язується з H₁- та H₂-рецепторами, що є

в багатьох органах і системах [2]. Активація рецепторів гістаміну H₁ на клітинах ендотелію та гладких м'язів призводить до збільшення проникності капілярів, H₂-рецепторів — до артеріолярної й венозної вазодилатації, що клінічно проявляється почервонінням, набряком і свербіжем шкіри. Даний процес може тривати декілька хвилин або навіть декілька годин [3]. Активація тучних клітин та базофілів також стимулює виділення лейкотрієнів, простагландинів і тромбоксанів та інших прозапальних медіаторів. Джерелом лейкотрієнів є арахідонова кислота, яка утворюється з мембранних фосфоліпідів під впливом ферменту фосфоліпази A₂ в результаті впливу на мембрани клітин різних ушкоджувальних агентів. У разі непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів (аспірин, ібупрофен та ін.), автоімунної кропив'янки чи викликаного тиском та холодом, відбувається вивільнення великої кількості лейкотрієнів, а також синтез LTC₄, LTD₄ і LTE₄ [8]. Ці речовини зв'язуються із цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT) і викликають такі реакції, як бронхоспазм, виділення мокротиння, підвищення проникності судинної стінки та збільшення кількості еозинофілів у тканинах.

Принципи лікування пацієнтів із кропив'янкою
Кінцевою метою лікування пацієнта з кропив'янкою є досягнення тривалої ремісії симптомів та покращення якості життя. Уникнення провокуючого фактора, лікування хронічних інфекційних та автоімунних захворювань призводить до зменшення симптомів кропив'янки. У випадках, коли

© О.М. Беш, О.О. Сорокопуд

неможливо повністю усунути причину, рекомендоване поетапне лікування. Згідно з рекомендаціями Європейської та Американської асоціацій алергологів, препаратом вибору для лікування пацієнтів із кропив'янкою є блокатори H₁-рецепторів (першого та другого покоління). Препаратами першого вибору є блокатори H₁-рецепторів другого покоління.

H₁-антигістамінні препарати першого покоління є менш селективні, ніж препарати другого покоління, щодо взаємодії з іншими типами рецепторів (мускаринові, α-адренергічні, рецептори серотоніну) у головному мозку та інших органах і системах. Із цим пов'язана більшість побічних дій даної підгрупи препаратів (парадоксальне збудження, дратівливість, галюцинації, закрепи, сухість у роті, затримка сечі та тахікардія). Крім того, перше покоління H₁-антигістамінних препаратів може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і діяти на H₁-рецептори в центральній нервовій системі, таким чином викликаючи сонливість, седацию, втоми та головний біль. H₁-антигістамінні препарати першого покоління (дифенгідрамін, доксепін, доксиламін і піриламін) часто використовують для запобігання та полегшення безсоння [6]. У медичних установах дані препарати призначають у поєднанні з іншими засобами для свідомої седации й знеболення. Вони також використовуються для лікування серотонінового синдрому, тривоги, гострого збудження, акатизії та мігрені [2]. Міжнародні нормативні документи не рекомендують використовувати дані препарати в рутинній щоденній практиці, однак у пацієнтів із вираженими клінічними симптомами та порушенням сну, підвищеною збудливістю й неефективністю інших груп препаратів можливий прийом нетривалими курсами.

Хоча гістамін відіграє важливу роль у патогенезі хронічної кропив'янки, це не єдиний медіатор запалення, який викликає симптоми. Враховуючи це, не дивно, що до 61% пацієнтів із хронічною кропив'янкою є резистентними до лікування антигістамінними препаратами в стандартній дозі, яку рекомендують збільшити навіть до 4 разів. Це може підвищити рівень успіху приблизно до 45–55% [1]. Отже, частина пацієнтів потребує додаткового лікування. Рекомендації EAACI / GA²LEN / EDF / WAO наполягають на введенні в схему лікування пацієнта глюкокортикоїдів короткими курсами або омалізумабу чи антилейкотрієнових препаратів [10].

Додавання глюкокортикоїдів є дискусійним. Більшість досліджень показують швидкий ефект від комбінації H₁-блокаторів та системних глюкокортикоїдів порівняно із монотерапією. Однак відомо, що глюкокортикоїди зменшують кількість опасистих клітин, але не гальмують їх дегрануляцію. Після скасування системних глюкокортикоїдів почервоніння та свербіж шкіри можуть навіть посилюватися [7]. Беручи до уваги усі побічні дії препаратів даної

групи (підвищення артеріального тиску, відчуття жару й неспокою, загострення гастриту чи пептичної виразки, зниження імунітету тощо), дану групу препаратів доцільно використовувати тільки при важких поширених формах кропив'янки з ознаками ангіоневротичного набряку.

Омалізумаб — рекомбінантне антитіло до імунoglobуліну E, що широко використовується в лікуванні хронічної кропив'янки. Даний препарат знижує рівень вільного імунoglobуліну E та експресію високоафінних рецепторів IgE, FcεRI на тучних клітинах і базофілах [10]. Тобто даний препарат використовується тільки в пацієнтів з імунoglobулін E-залежними реакціями. Доза препарату вираховується залежно від вихідного рівня загального імунoglobуліну E (від 150 до 600 мг) кожні 4 тижні.

Як додаткову терапію в деяких випадках (найчастіше при непереносимості медикаментів, холодовій та автоімунній кропив'янці) рекомендують використовувати антилейкотрієнові препарати [9], наприклад монтелукаст. Хороший терапевтичний ефект даної групи відмічається при лікуванні пацієнтів із кропив'янкою, у яких також є алергічний риніт чи бронхіальна астма. У лікуванні кропив'янки найбільше досліджень було проведено із використанням монтелукасту. У монотерапії кропив'янки даний препарат є малоефективним, однак у комбінації із левоцетиризином показав хороший терапевтичний ефект пацієнтів з автоімунною та холодовою алергією, непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів.

Діагностика кропив'янки. Відповідно до Європейських та міжнародних рекомендацій (EAACI / GA²LEN / EDF / WAO) гостра кропив'янка не потребує додаткового обстеження пацієнта. Якщо симптоми виникають повторно впродовж 6 місяців, рекомендовано провести додаткове обстеження (загальний аналіз крові, печінкові та ниркові проби, рівень загального імунoglobуліну E, С-реактивний протеїн, гормони щитоподібної залози, тест з ауто-сироваткою, ультразвукове обстеження внутрішніх органів). За допомогою цих базових обстежень ми можемо виключити певні хвороби, що клінічно проявляються кропив'янкою, а також визначити активність запального процесу. Як додатковий маркер еозинофільного запалення можна використовувати еозинофільно-катіонний білок [4, 5].

Мета дослідження. Порівняння ефективності рупатадину, біластину та фексофенадину в лікуванні пацієнтів із кропив'янкою.

Матеріали та методи. У дослідження увійшло 32 пацієнти із симптомами загострення хронічної кропив'янки (почервоніння, свербіж та набряк шкіри). Усім пацієнтам проведено додаткове лабораторне (загальний аналіз крові із лейкоформулою, печінкові та ниркові проби, визначення

рівня загального імуноглобуліну Е, еозинофільно-катіонного протеїну, С-реактивного протеїну, гормонів щитоподібної залози) та інструментальне обстеження (ультразвукове обстеження органів черевної порожнини і щитоподібної залози). Для визначення ефективності антигістамінних препаратів використовували UAS7 тест та повторне визначення С-реактивного протеїну й еозинофільно-катіонного білка.

Результати. Упродовж восьми місяців дослідження в клініку на консультацію до алерголога звернулось 76 пацієнтів із симптомами гострої та хронічної кропив'янки. У дослідження увійшло 32 пацієнти із хронічною кропив'янкою віком від 18 до 58 років, які дали згоду на обробку персональних даних, результатів обстежень і виконали лабораторні та інструментальні обстеження. На першому візиті проводили ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та щитоподібної залози і забір крові для лабораторного обстеження (загальний імуноглобулін Е, гормони щитоподібної залози, печінкові та ниркові проби, загальний аналіз крові). Рівень С-реактивного протеїну та еозинофільно-катіонного білка визначали на першому і другому візиті. Додатково після детального збору анамнезу й огляду пацієнтам було визначено рівень діаміноксази, виконано ПЛР-тест на парвовірус. Відповідно до протоколу лікування, препаратом вибору для початку лікування були блокатори H₁-рецепторів у стандартних терапевтичних дозах (рупатадин 20 мг, біластин 20 мг, фексофенадин 180 мг). Перше оцінювання ефективності лікування та корекція схеми лікування проводилися на 7-й день. Для цього використовували тест оцінки активності кропив'янки (Urticaria Activity Score (UAS7)). Щовечора, упродовж 7 днів, пацієнти оцінювали кількість висипань та інтенсивність свербіжів шкіри в балах від 0 до 3 (де 0 — відсутність симптомів, 3 — дуже сильні). Щоденна оцінка UAS7 коливається від 0 до 6, а також підсумовуються бали через 7 днів (від 0 до 42 балів). Відповідно до запропонованої класифікації, бал UAS7 від 7 до 15 свідчить про легку активність захворювання, від 16 до 27 — про помірну активність захворювання, а від 28 до 42 — про важку активність захворювання. Також оцінювали зміну показників С-реактивного протеїну та еозинофільно-катіонного білка.

Пацієнтів було поділено на три групи залежно від препарату, що вони приймали. До першої групи увійшло 11 пацієнтів, які приймали рупатадин 20 мг один раз на добу, до другої групи були включені пацієнти, що отримували біластин у дозі 20 мг один раз на добу, і третя група пацієнтів отримувала фексофенадин у дозі 180 мг на добу.

Отримавши результати тесту оцінки активності кропив'янки, ми порівнювали ефективність блокаторів H₁-рецепторів на перший, третій та сьомий день лікування. Позитивна динаміка спостерігалась у

трьох групах пацієнтів відносно зменшення кількості висипань та інтенсивності свербіння шкіри.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що рупатадин має хороший вплив на зменшення кількості та інтенсивності висипань на шкірі пацієнтів. Такий його ефект, можливо, пов'язаний з інгібуванням фактора активації тромбоцитів, що виробляється більшістю імунних клітин (базофілами, еозинофілами, тучними клітинами, лімфоцитами, макрофагами, тромбоцитами та ендотеліальними клітинами), що, у свою чергу, зменшує проникність судин і, відповідно, набряк. Фексофенадин мав кращий вплив на зменшення симптомів свербіжів шкіри. Результати представлено на рис. 1. На рис. 1 та 2 показано динаміку симптомів кропив'янки відповідно до результатів UAS7 тесту.

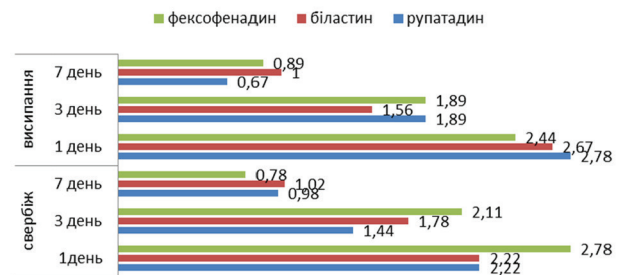


Рис. 1. Зміни показників інтенсивності свербіжів шкіри та висипань

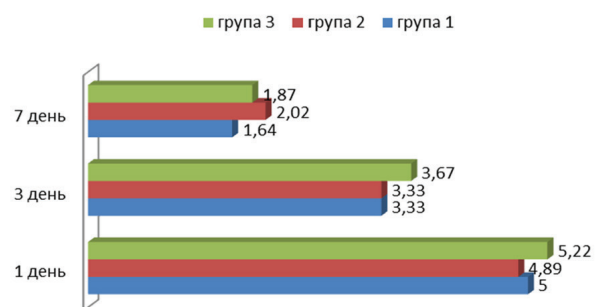


Рис. 2. Зміни загального показника UAS7

Активність алергічного запалення також можна контролювати за допомогою лабораторних показників, таких як С-реактивний протеїн (СРП) та еозинофільно-катіонний протеїн (ЕКП). ЕКП виділяється внаслідок дегрануляції еозинофілів і тому є маркером активації цих клітин [11]. СРП — неспецифічний маркер запалення, що може підвищуватись при багатьох хворобах. У разі кропив'янки, коли ми спостерігаємо ураження шкіри, цей показник також підвищується.

У нашому дослідженні ми провели порівняння зміни рівня СРП та ЕКП у плазмі пацієнтів залежно від різних препаратів блокаторів H₁-рецепторів. Не було виявлено істотної різниці між групами пацієнтів, які приймали рупатадин, біластин чи фексофенадин, у показниках рівня СРП та ЕКП. Однак у всіх групах відмічалась позитивна динаміка в зменшенні рівнів цих маркерів запалення (рис. 3, 4).

Найчастіше причиною ураження шкіри була алергічна реакція на побутові чи пилові алергени —

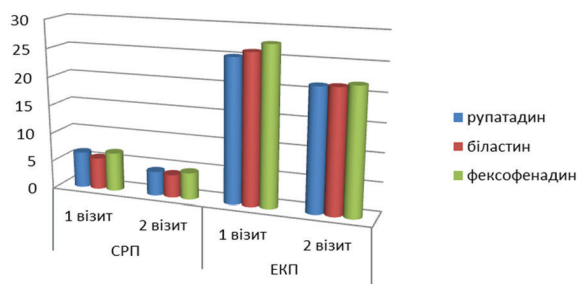


Рис. 3. Динаміка показників СРП та ЕКП

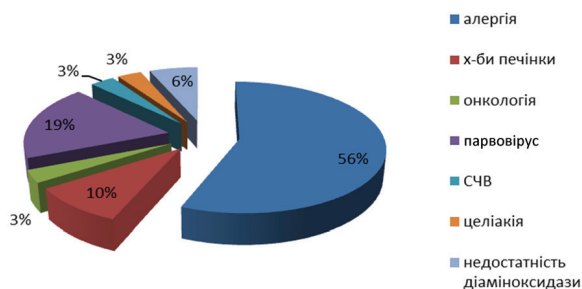


Рис. 4. Фактори загострення кропив'янки

18 (56,3%) пацієнтів. Це молоді люди віком від 18 до 32 років. Цій групі рекомендовано шкірне тестування для визначення «винного» алергену й обрання подальшої тактики лікування. У трьох пацієнтів виявлено підвищення рівня печінкових проб (гамма-ГТП та загального білірубину) і рекомендовано консультацію гастроентеролога. В одного пацієнта на ультразвуковому обстеженні щитоподібної залози виявлено новоутвір і підвищення рівня Т₃, Т₄ та антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну. У шести пацієнтів виявлено позитивний ПЛР-тест до парвовірусу. Однак у цієї групи пацієнтів вірус був фактором загострення, для визначення причини основного захворювання рекомендовано дообстеження. Також були пацієнти із підозрою на системний червоний вовчак, целиакію та недостатність діаміноксидаз, що може бути також причиною загострення кропив'янки.

Чотири пацієнти із позитивним тестом до парвовірусу приймали рупатадин, щоб зменшити свербіж та почервоніння шкіри. Пацієнти відмічали швидке зменшення симптомів. Це, мабуть, пов'язано із зменшенням активності фактора активації тромбоцитів, що має прозапальний ефект.

Висновки. Хронічна кропив'янка є складною та поширеною проблемою, що знижує якість життя пацієнтів. Препаратами першої лінії є блокатори H₁-рецепторів другого покоління, оскільки вони мають високу специфічність до рецепторів і менше побічних дій. Рупатадин, біластин та фексофенадин показали свою ефективність у зменшенні симптомів кропив'янки, однак навіть у нашій невеликій групі відповідно до результатів тесту UAS7 у п'яти пацієнтів є необхідність збільшити дози препаратів або провести заміну блокаторів H₁-рецепторів через низьку клінічну ефективність.

Список використаної літератури

- Kaplan A, Lebowitz M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78:389-401.
- Salman A, Porras NM, Gimenez-Arnau AM. Acute and Chronic Urticaria Diagnosis and Management Taking into Account Their Differences. *Allergy*. 2023;10:130-147.
- Ansotegui IJ, Bernstein JA, Canonica GW et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management with fexofenadine hydrochloride. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):41.
- Sánchez J, Sánchez A, Munera M. Presence of IgE Autoantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(5):746-761.
- Karstarli Bakay OS, Demir B, Cicek D. et al. In chronic spontaneous urticaria, IgE and C-reactive protein are linked to distinct microRNAs and interleukin-31. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(8):e12290.
- Navarro-Triviño FJ. Pruritus in Dermatology: Part 2 — Diseases and Their Treatment *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(7):613-626.
- Javard N, Soria A, Maignan M et al. Glucocorticoids for acute urticaria: study protocol for a double-blind non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e027431.
- de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24.
- Alkeray S, AlRuhaimi DK. The Addition of Montelukast for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria. *Cureus*. 2021;13(7):e16137.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734-766.
- Terhorst-Molawi D, Fox L, Siebenhaar F, Metz M, Maurer M. Stepping Down Treatment in Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Don't Know. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):397-404.

URTICARIA: CAUSES AND TREATMENT FEATURES**O.M. Besh, O.O. Sorokopud**

Abstract. Urticaria is a skin disease that is clinically manifested by redness and itching of the skin, sometimes with swelling. Urticaria is most often caused by an allergic reaction to household or pollen allergens, contact allergy, infection, autoimmune diseases, oncology, etc. According to various sources, we cannot determine the cause of the disease in 20-30% of patients. Choosing a drug for treatment is always significant in case of exacerbation, most commonly recommended for treating patients with urticaria are second-generation H1 receptor blockers. If necessary, the dosage may be increased in several times. In patients who cannot achieve symptom control with H1 receptor blockers alone, systemic glucocorticoids are used in short courses (5-7 days), omalizumab, and anti-leukotriene drugs.

Using the urticaria activity test (UAS7), we were able to compare the efficacy of therapeutic doses of rupatadine, bilastine, and fexofenadine in the first seven days of treatment.

Keywords: chronic urticaria, H1 receptor blockers, urticaria activity test.

Для цитування: Беш ОМ, Сорокопуд ОО. Кропив'янка: причини та особливості лікування. Практикуючий лікар, 2024. No 3, с. 35-39 DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-3.35.

Адреса для листування. Беш Олеся Михайлівна, besh.olesay@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79000, Україна. Сорокопуд Олена Олександрівна, osorokopud@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79000, Україна.

Відомості про авторів: Беш Олеся Михайлівна, кандидатка медичних наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. <https://orcid.org/0000-0003-3349-1291>. Сорокопуд Олена Олександрівна, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. <https://orcid.org/0000-0002-3974-0087>.

Особистий внесок: Беш Олеся Михайлівна — збір інформації, написання статті. Сорокопуд Олена Олександрівна — генераторка ідей, інтерпретація даних.

Фінансування: Стаття фінансується за власні кошти.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 15.07.2024 р., прийнята на друкування 05.08.2024 р., надрукована 30.09.2024 р.

For citation: Besh OM, Sorokopud OO. Urticaria: causes and treatment features. The Practitioner, 2024. No 3, p. 34-39. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-3.35.

Address for correspondence: Besh Olesya Mykhailivna, besh.olesay@gmail.com; Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska St., 69, 79000, Ukraine. Sorokopud Olena O., osorokopud@gmail.com; Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska Str., 69, 79000, Ukraine.

Information about the authors: Besh Olesya M., PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine #2, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-3349-1291>. Sorokopud Olena O., PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine #2, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-3974-0087>.

Personal contribution: Besh Olesya Mykhailivna — data collection, writing the article. Sorokopud Olena O. — idea generator, data interpretation.

Funding: The article is funded by the author's own funds.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 15.07.2024, accepted 05.08.2024, published 30.09.2024.