

ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СПОНТАННОЇ КРОПИВ'ЯНКИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТА ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

В. В. Царик, А. І. Курченко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме. Незважаючи на вдосконалені клінічні рекомендації з діагностики та лікування хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК), існують випадки резистентних до стандартної лінії терапії форм, при яких пацієнт потребує персоналізованого підходу до лікування. Діагностика та лікування хронічної кропив'янки потребують детального збору анамнезу захворювання пацієнта і ретельний фізикальний огляд, проведення всього набору рутинних лабораторних досліджень та застосування поетапного підходу до лікування. Патогенез ХСК не до кінця вивчений. Опасисті клітини, базофіли, гістамін та інші медіатори грають важливу ключову роль. «Спільний шлях» для спонтанної та індукованої кропив'янки – викид гістаміну та інших прозапальних медіаторів, що пояснює ефективність H1-блокаторів як терапії першої лінії. Первинні причини викиду медіаторів не до кінця з'ясовані та, ймовірно, відрізняються. Метою лікування ХСК є досягнення значного поліпшення симптомів з уникненням або зменшенням побічних ефектів препаратів. В даній публікації наведено алгоритм діагностики та лікування ХСК, враховуючи персоналізований підхід до лікування її рефрактерних форм. Описаний нами клінічний випадок демонструє персоналізований підхід до лікування ХСК, діагностичний алгоритм пошуку при цьому може відхилитися від стандартного затвердженого алгоритму, якщо ефективність терапії першої лінії з використанням антигістамінних препаратів не була досягнута. На сьогодні патогенез ХСК є не до кінця вивченим, а етапність в діагностиці та лікуванні потребує вдосконалення, можливо з більш широким використанням в клінічній практиці алерголога новітнього арсеналу імунобіологічних агентів на основі моноклональних антитіл.

Ключові слова: кропив'янка, персоналіфікація, спонтанна кропив'янка, уртикарії, омалізумаб.

В. В. Царик

*доцент кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

*Адреса: 04080, м. Київ, вул. Туровська 26,
e-mail: tsarykv@me.com*

Астма та Алергія, 2019, № 3, С. 61–65.

PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM AND THE CLINICAL CASE REPORT V. V. Tsaryk, A. I. Kurchenko

Abstract. Despite improved clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU), there are cases of clinical forms with resistance to standard therapy, when the patient needs a personalized approach to treatment. Diagnosis and treatment of chronic urticaria requires taking a detailed medical history and a thorough physical examination, a complete set of routine laboratory tests, and a step-by-step approach to treatment. The pathogenesis of CSU has not been fully studied. Mast cells, basophils, histamine and other mediators play an important key role. A "common path" for spontaneous and induced urticaria is the release of histamine and other proinflammatory mediators, which explains the effectiveness of H1 blockers as first-line therapy. The primary causes of mediator release are not fully understood and probably do not differ. The aim of the treatment of CSU is to achieve a significant improvement in symptoms with the avoidance or reduction of drug side effects. This publication presents an algorithm for the diagnosis and treatment of CSU, taking into account a personalized approach to the

treatment of its refractory forms. Our clinical case demonstrates a personalized approach to the treatment of CSU, and the diagnostic algorithm may deviate from the standard approved algorithm if the effectiveness of first-line therapy with antihistamines has not been achieved. Today, the pathogenesis of CSU is not fully understood, and the stages in diagnosis and treatment need improvement, including widespread use of biological therapy with monoclonal antibodies in clinical practice of allergists.

Key words: urticaria, personification, spontaneous urticaria, urticaria, omalizumab.

Vladyslav V Tsaryk

National Bogomolets Medical University

MD, PhD, associate Professor, Department of Clinical Immunology

and Allergology with section of Medical Genetic

Turivska 26, Kyiv, Ukraine, 04080

e-mail: tsarykv@me.com

Asthma and Allergy, 2019, 3, P. 61–65.

ПЕРСОНІФІЦІРОВАННИЙ ПОДХІД К ЛЕЧЕННЮ ХРОНІЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ И СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В. В. Царик, А. И. Курченко

Резюме. Несмотря на усовершенствованные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической спонтанной крапивницы (ХСК), существуют случаи резистентных к стандартной линии терапии форм, при которых пациент нуждается в персонализированном подходе к лечению. Диагностика и лечение хронической крапивницы требуют детального сбора анамнеза заболевания пациента и тщательного физикального обследования, проведение всего набора рутинных лабораторных исследований и применения поэтапного подхода к лечению. Патогенез ХСК не до конца изучен. Тучные клетки, базофилы, гистамин и другие медиаторы играют важную ключевую роль. «Общий путь» для спонтанной и индуцированной крапивницы – выброс гистамина и других провоспалительных медиаторов, объясняет эффективность H1-блокаторов как терапии первой линии. Первичные причины выброса медиаторов не до конца выяснены и, вероятно, отличаются. Целью лечения ХСК является достижение значительного улучшения симптомов с предотвращением или уменьшением побочных эффектов препаратов. В данной публикации приведены алгоритм диагностики и лечения ХСК, учитывая персонализированный подход к лечению ее рефрактерных форм. Описанный нами клинический случай демонстрирует персонализированный подход к лечению ХСК, диагностический алгоритм поиска при этом может отклоняться от стандартного утвержденного алгоритма, если эффективность терапии первой линии с использованием антигистаминных препаратов не была достигнута. На сегодня патогенез ХСК является не до конца изученным, а этапность в диагностике и лечении нуждается в совершенствовании, возможно с более широким использованием в клинической практике аллерголога новейшего арсенала иммунобиологических агентов на основе моноклональных антител.

Ключевые слова: крапивница, персонификация, спонтанная крапивница, уртикарии, омализумаб.

В. В. Царик

доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Адрес: 04080, г. Киев, ул. Туровская 26,

e-mail: tsarykv@me.com

Астма и Аллергия, 2019, № 3, С. 61–65.

Вступ. Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) характеризується наявністю елементів уртикарних висипань, що в основному супроводжуються свербіжем і тривалістю симптомів більше 6 тижнів, не пов'язаних з впливом факторів зовнішнього середовища [1, 2]. Розуміння клінічних проявів, пов'язаних з ХСК та її підтипами, а також доступними методами лікування покращать діагностику та полегшать персоніфікований підхід до лікування. Хронічна

кропив'янка (ХК) може бути розподілена на уртикарії, що характеризуються спонтанним виникненням симптомів, або під впливом певних факторів, таких як стійкий тиск або тепловий чи холододовий вплив середовища (холодова та холінергічна форми, відповідно). Можливо, що в одного і того ж пацієнта співіснують дві або більше форм ХСК [1, 2].

Саме тому метою цієї статті є висвітлення підходу до ведення пацієнтів з ХСК, надання доказових

рекомендацій для уточнення діагнозу та розробки стратегій лікування.

Матеріали та методи

Аналіз даних літератури та міжнародних оглядів по лікуванню ХСК, а також описання цікавого її клінічного випадку.

Результати та обговорення

Патогенез ХСК не до кінця вивчений. Опасисті клітини, базофіли, гістамін та інші медіатори грають важливу ключову роль. «Спільний шлях» для спонтанної та індукованої кропив'янки – викид гістаміну та інших прозапальних медіаторів, що пояснює ефективність H_1 -блокаторів як терапії першої лінії. Первинні причини викиду медіаторів не до кінця з'ясовані та, ймовірно, відрізняються. Можливі фактори, що призводять до дегрануляції небезпечних клітин або базофілів, мало вивчені та, ймовірно, відрізняються між собою у фізичноіндукованої ХС та у кропив'янки на фоні аутоімунних порушень [2].

Етапність в підходах до обстеження пацієнтів з ХСК

Тести для визначення етіологічного чинника в залежності від даних анамнезу:

Міжнародні рекомендації:

- Виявлення інфекцій (наприклад *Helicobacter pylori*);
- Виявлення алергії I типу (спектр алергенів);
- Функціональні антитіла (наприклад до гліадіну, тиреопероксидази);
- Гормони щитоподібної залози та аутоантитіла;
- Триптаза як індикатор системного алергічного запалення;
- Шкірні тести для виявлення гіперчутливості 1 та 4 типів (prick- та patch-тести);
- Виключення псевдоалергенів з дієти на 3 тижні.

Стандарти США:

- Обмежене лабораторне тестування;
- Рутинні тести рідко виявляють клінічно суттєві відхилення.

Тести для диференційного діагнозу:

Міжнародні рекомендації:

- Якщо підозрюється автозапальне захворювання:
 - Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та/або

С-реактивний білок;

- Тест на парепротейнемію (у дорослих);
- Скринінг інфільтратів, багатих на нейтрофіли у біоптаті шкіри;
- Виявлення генних мутацій.
- Якщо підозрюється вроджений ангіоневротичний набряк:
 - Комплемент C4;
 - Рівень та функція C1-інгібітору;
 - Антитіла до C1q та C1-інгібітору;
 - Виявлення генних мутацій.
- Якщо дані анамнезу вказують на вроджений ангіоневротичний набряк, що не підтверджується результатами лабораторного дослідження, лікування за допомогою замісних факторів комплементу.
- Якщо тривалість висипки >24 год – біопсія задля визначення наявності васкуліту (пошкодження судин в сосочковому та ретикулярному шарах дерми та/або фібриноїдні відкладення периваскулярно чи в інтерстиції).

Стандарти США:

- В залежності від даних анамнезу, огляду та обставин:
 - Шкірна біопсія;
 - Тести толерантності до гістаміну;
 - Аналіз калу на яйця гельмінтів;
 - Загальний аналіз сечі;
 - Виявлення антитіл до антигенів вірусних гепатитів B і C;
 - Рентгенографія органів грудної порожнини;
 - Антинуклеарні антитіла (АНА), ревматоїдний фактор (РФ), антицитруліновий пептид;
 - Рівень кріоглобуліну;
 - Серологічні та/або шкірні тести гіперчутливості негайного типу;
 - Антитіла до тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоглобуліну, щитоподібної пероксидази, Na^+/K^+ помпи тощо [9].

Лікування ХСК

Сучасні клінічні настанови на підставі даних доказової медицини з використанням затверджених доз H_1 -антигістамінних препаратів другого покоління, як терапії першої лінії для пацієнтів з

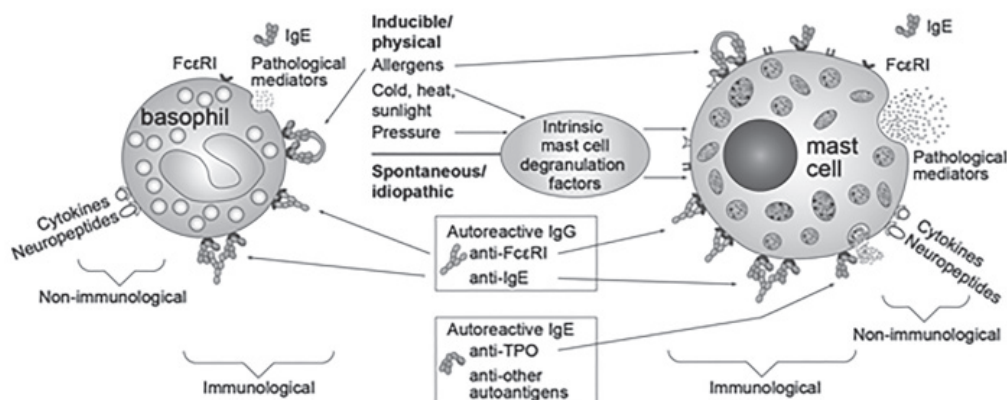


Рис. 1. Патогенез ХК [2].

ХСК, увійшли в загальноприйнятий консенсус щодо такого підходу до лікування [1, 2].

- Виділяють наступні рівні терапії пацієнтів:
 - Починати лікування слід з рівня, що відповідає важкості захворювання, та враховувати результати попереднього лікування;
 - На кожному рівні має бути проведена оцінка переносимості та ефективності препаратів у даного пацієнта;
 - В будь-який час можливе повернення до попереднього рівня, як тільки досягнутий контроль симптомів кропив'янки [8].

Метою лікування ХСК є досягнення значного поліпшення симптомів з уникненням або зменшенням побічних ефектів фармакопрепаратів [1]. Важливо визначити активність кропив'янки у пацієнта на базовому рівні та під час наступних візитів до клініки, щоб об'єктивно оцінити відповідь на лікування [2]. Оцінка активності проводиться за шкалою UAS (Urticaria Activity Score) – це затверджена градація, яка часто використовується для вимірювання та моніторингу активності захворювання в клінічних дослідженнях при кропив'янці [1, 3, 4].

Багато пацієнтів можуть адекватно реагувати на стандартні дози H_1 -антигістамінних препаратів другого покоління, які мають бути терапією першої лінії. Для пацієнтів, котрі не досягають значного клінічного поліпшення, радимо збільшити дозу цих неседативних антигістамінних препаратів в 4 рази вище, ніж рекомендована доза [5, 7].

Якщо модуляція дози антигістамінних препаратів першого та другого поколінь не суттєво покращує перебіг ХСК та / або якщо побічні ефекти, необхідні для досягнення цього рівня клінічного поліпшення, неприйнятні, слід враховувати додавання до терапії імунобіологічного агенту омалізумабу як препарату другої лінії. Якщо омалізумаб не може бути використаний через ряд причин, в тому числі і за рахунок його дороговартості, або така терапія погано переноситься, слід враховувати альтернативні варіанти: циклоспорин А, дапсон, колхіцин, мікофенолату мофетил, сульфасалазин, ритуксимаб або лейкотрієнові антагоністи. З цих варіантів доказова клінічна ефективність найбільша у омалізумабу та меншою мірою у циклоспорину А [6, 10]. Переваги та недоліки кожного з цих варіантів слід враховувати при виборі відповідної терапії. Кортикостероїди також ефективні при ХСК, але їх використання слід обмежувати короткостроковими курсами для усунення тяжких загострень та не слід застосовувати їх для тривалого використання, оскільки побічні ефекти перевершують їх ефективність. Ізольовану форму ангіоневротичного набряку можна лікувати з використанням 40 мг преднізону протягом 2 наступних днів, а потім припинити його застосування без будь-якої корекції дози. Сильний уртикарний епізод з або без ангіоневротичного набряку можна лікувати преднізолоном в дозі 40 мг / добу протягом 3 днів; потім зменшувати дозу по 5 мг щоденно протягом 10 днів. Максимальний період використання глюкокортикоїдів не повинен

перевищувати 10 днів [1]. Сучасний алгоритм лікування ХСК наведений на рис. 2.



Рис. 2. Алгоритм лікування ХСК за міжнародними рекомендаціями [1].

Випадок з практики, що демонструє персоналізований підхід до лікування пацієнтки з ХСК

Пацієнтка 32-х років, бухгалтер за професією, звернулася з скаргами на періодичні епізоди уртикарних висипань, вираженого свербіжжю шкіри протягом останнього року з короткими проміжками ремісії. Перші висипання з'явилися в неї приблизно рік тому спонтанно. Раніше полінозом чи харчовою алергією не страждала, алергоанамнез не обтяжений. Тривалий прийом антигістамінних препаратів 1 та 2 поколінь не призводив до стійкої ремісії кропив'янки. В процесі збору анамнезу було з'ясовано, що пацієнтка вживає в їжу морепродукти (креветки, мідії) і морську рибу, однак підсилення шкірних висипань, ознак орального алергічного синдрому при цьому в неї не відзначено. Також в анамнезі у хворої відзначалися прояви алергічної реакції сповільненого типу на укуси москітів і мошок по типу феномену Артюса. Донька пацієнтки страждає на дерматоміозит. В загальному аналізі крові нашої пацієнтки відзначалася незначна еозинофілія (7–8 %), рівень загального імуноглобуліну Е становив 1540 МО / мл. Скринінговий тест на гіперчутливість до харчових (FX5) та інгаляційних алергенів (Phadiatop) виявив негативні результати. В аналізах крові антитіл до гельмінтів та їх яєць в калі виявлено не було.

Пацієнтці був встановлений діагноз – хронічна ідіопатична спонтанна кропив'янка середнього ступеня тяжкості, персистуючий перебіг, рефрактерна до 1 лінії терапії.

З огляду на високий рівень імуноглобуліну Е, пацієнтці була проведена молекулярна алергодіагностика методом ALEX, в результаті якої були виявлені специфічні IgE до білків сімейства тропоміозину (оселедцевий черв'як, німецький чорний тарган, креветка і кліщ домашнього пилу *D. pteronissinus*). Дана сенсibiлізація є мінорною і провокує перехресні алергічні реакції з ракоподібними, гельмінтами, тропоміозіном комах і кліщем домашнього пилу, що і пояснює розвиток алергічних реакцій на укуси комах в анамнезі пацієнтки. При гастроскопії у неї були виявлені в підслизовому шарі шлунку анізакіди (паразити сімейства круглих черв'яків). Пацієнтка отримала курс протигельмінтної терапії, однак ремісія захворювання в неї була нетривалою і після відміни антигістамінних препаратів симптоми кропив'янки відновились. Пацієнтці було запропоновано курс омалізумабу за схемою введення 1 раз на

2 тижні тривалістю до 3-х місяців з метою індукції ремісії захворювання. Саме завдяки імунобіологічній терапії вдалось досягти стійкої ремісії у даної хворої.

Висновки

Таким чином, даний клінічний випадок демонструє персоналізований підхід до лікування ХСК, діагностичний алгоритм пошуку при цьому може відхилятися від стандартного затвердженого алгоритму, якщо ефективність терапії першої лінії з використанням антигістамінних препаратів не була досягнута.

На сьогодні патогенез ХСК є не до кінця вивчений, а етапність в діагностиці та лікуванні потребує вдосконалення, можливо з більш широким використанням в клінічній практиці алерголога новітнього арсеналу імунобіологічних агентів на основі моноклональних антитіл.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868–887. doi: 10.1111/all.12313.
2. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337–342 e332. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.036.
3. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on h1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330.
5. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 803–804.
6. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013.
7. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 400–407. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.007.
8. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 481–488. doi: 10.1007/s40257-013-0047-3. Review.
9. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
10. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 433–440 e431. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.003.

REFERENCES

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868–887. doi: 10.1111/all.12313.
2. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337–342. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.036.
3. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on h1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
5. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:803–804. DOI:10.1111/j.1365-2133.2007.08060.x.
6. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013.
7. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:400–407. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.007.
8. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:481–488. doi: 10.1007/s40257-013-0047-3. Review.
9. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
10. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:433–440 e431. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.003.

Надійшла до редакції 09.09.2019 р.

Прийнято до друку: 12.09.2019 р.

В. В. Царик

ORCID ID

<http://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

А. І. Курченко

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>