

M. Magerl¹, S. Altrichter¹, E. Borzova², A. Gimenez-Arnau⁴, C.E.H. Grattan³, F. Lawlor³, P. Mathelier-Fusade⁵, R.Y. Meshkova⁶, T. Zuberbier¹, M. Metz¹, M. Maurer¹

Визначення, діагностика та лікування хронічної індукованої кропив'янки: оновлення та перегляд спільних рекомендацій EAACI / GA²LEN / EDF / UNEV 2016 р.

Дані рекомендації щодо визначення, діагностики та лікування хронічної індукованої кропив'янки (ХІКР) розширюють, переглядають і оновлюють попередній звіт щодо фізичної і холінергічної КР [1] – спільну ініціативу EAACI (Європейської академії алергології та клінічної імунології), цільової групи GA²LEN (Глобальна Європейська мережа алергії та астми) щодо КР, EDF (Європейського дерматологічного форуму) і UNEV (мережі кропив'янки e.V.).

Хронічна індукована кропив'янка

ХІКР є підгрупою хронічної кропив'янки (ХКР), групи захворювань, що характеризуються рецидивним утворенням сверблячих пухирів і/або ангіоневротичним набряком (АНН) протягом більше 6 тиж (табл. 1) [2]. Більшість випадків ХІКР характеризуються появою пухирів і/або АНН. У групі ХІКР до фізичної КР відносять симптоматичний дермографізм/штучно спричинену КР, холодову і теплову, відстрочену КР від тиску, сонячну КР та вібраційний АНН. До нефізичної ХІКР включають холінергічну, контактну та аквагенну КР.

ХІКР, на відміну від ХСКР, характеризується необхідністю впливу специфічних тригерів для виникнення пухирів і/або АНН. Пухирі та АНН у пацієнтів з ХІКР розвиваються тільки у відповідь на специфічний критичний стимул (наприклад, контакт з холодними об'єктами/холодом при холодovій КР). Ознаки ХІКР зазвичай обмежуються ділянками шкіри, які зазнають впливу зазначеного специфічного тригера. У деяких пацієнтів можуть проявлятися два або більше типів ХІКР, а в рідкісних випадках необхідна дія двох або більше тригерів одночасно для виникнення ознак і симптомів КР.

Таблиця 1. Класифікація КР

Типи ХКР	
ХСКР	ХІКР
Спонтанне виникнення сверблячих пухирів і/або ангіоедеми (АНН) та іншого тривалістю щонайменше 6 тиж внаслідок дії відомого чи невідомого чинника	<p>Фізична КР:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● симптоматичний дермографізм ● холодова КР ● відстрочена КР від тиску ● сонячна ● теплова ● вібраційний АНН <p>Інші індуковані КР:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● холінергічна ● контактна ● аквагенна

Примітка: ХСКР – хронічна спонтанна кропив'янка.

¹ Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charite, Charite – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ² Department of Clinical Allergy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; ³ Cutaneous Allergy, St John's Institute of Dermatology, St Thomas' Hospital, London, UK; ⁴ Department of Dermatology, Hospital del Mar, Institut Mar d'Investigacions Mediques IMIM, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵ Service de Dermatologie et Allergologie, Hopital Tenon, Paris, France; ⁶ Klinika Medicinskoj Immunologii i Alergologii, Smolensk, Russia

Важливо точно визначити тригерний фактор, його характеристики і індивідуальний погіршення пацієнта, а також відрізнити ХІКР від ХСКР (див. табл. 1). Холінергічна, контактна і аквагенна КР, на відміну від фізичної, спричинені не фізичними факторами, а активним і пасивним нагріванням в разі холінергічної уртикарії і при контакті зі шкірою речовин, що індують розвиток пухиря/АНН, та води у випадку контактної і аквагенної КР, відповідно. Існують рідкісні варіанти і нетипові форми ХІКР (наприклад, відстрочений дермографізм, холінергічний дермографізм, холодозалежний дермографізм, холодова холінергічна рефлекторна КР та ін.), але їх не було включено у ці рекомендації.

Діагностика ХІКР базується на анамнезі пацієнта і результатах провокаційного тестування. У всіх пацієнтів з підозрою на ХІКР в анамнезі, якщо можливо, для підтвердження діагнозу слід провести провокаційне тестування. У пацієнтів з тяжкою ХІКР можуть мати місце системні ознаки і симптоми під час провокаційного тестування, які варіюють від запаморочення, вертиго, блювання/діареї і свистячого дихання аж до розвитку анафілактичного шоку. Таким чином, провокаційне тестування має проводитися тільки лікарями, які пройшли спеціальну підготовку та мають досвід надання екстреної допомоги при алергічних реакціях, і лише у закладі, де є засоби для невідкладного лікування.

Оскільки у пацієнтів з ХІКР може проявлятися більше одного типу КР, необхідно провести провокаційне тестування щодо всіх імовірних тригерів (наприклад, тепло, холод, УФ-випромінювання, тиск, вібрація, штрихове подразнення, фізичні вправи). У пацієнтів з ХІКР, у яких також спостерігається ХСКР, остання повинна діагностуватися і лікуватися згідно з наявними поточними міжнародними рекомендаціями [2]. Як і ХСКР [3, 4], ХІКР може значно погіршувати якість життя, а ХІКР, у свою чергу, також може мати значні наслідки для професії та роботи.

Загальні рекомендації щодо діагностики ХІКР

Діагноз ХІКР ґрунтується на ретельному аналізі анамнезу і проведенні провокаційних проб. Незважаючи на те що тригерні фактори зазвичай можуть бути ідентифіковані, механізми розвитку захворювання дотепер невідомі (окрім контактної КР). Диференційна діагностика проводиться з автозапальним та брадикінін-опосередкованим АНН на основі аналізу анамнестичних даних [5]. Діагностика ХІКР повинна бути спрямована на підтвердження діагнозу і оцінку активності захворювання.

На результати провокаційного тестування впливає низка чинників, у тому числі лікування пацієнтів. Тому симптоматичне лікування повинно бути припинено до початку тестувань, якщо це можливо. Прийом антигістамінних препаратів (АГП) необхідно припинити принаймні за 3 дні (5 періодів напіврозпаду препарату в плазмі) і глюкокортикоїдів (ГК) — за 7 днів до тестування. Деякі пацієнти не переносять припинення лікування перед провокаційним тестуванням, для них відповіді на провокаційні проби мають бути інтерпретовані з обережністю.

Цілі провокаційного тестування:

- визначення відповідного тригера в окремих пацієнтів;
- оцінювання порогового рівня тригерного фактора.

Вимірювання порогу дії тригера корисно для консультування пацієнтів щодо уникнення відповідних тригерів, а також для вимірювання і контролю відповіді на лікування. Провокаційне тестування тригерів і порогових рівнів повинно проводитися як до призначення лікування, так і під час терапії. Повторне проведення провокаційних проб може допомогти оптимізувати лікування.

Тестування слід проводити на ділянках шкіри, які не були уражені КР протягом останніх 24 год, оскільки такі ділянки можуть проявляти несприйнятливості протягом рефрактерного періоду після перенесеної реакції у вигляді КР. Для пацієнтів, що страждають на холінергічну КР, тестування слід проводити щонайменше за 24 год після зникнення симптомів.

Провокаційне тестування у випадку фізичної КР слід проводити на рекомендованих ділянках шкіри (див. рисунок). Це дає змогу порівнювати результати тестів конкретного пацієнта з показниками інших пацієнтів, а також опублікованими даними.

У пацієнтів з негативною реакцією на провокаційний тест, але підозрою на ХІКР на основі аналізу анамнезу слід повторити проби. У таких випадках слід проводити проби із залученням тих ділянок шкіри, які, на думку пацієнта, раніше, але не останнім часом (протягом останніх 3 днів), були уражені. Також важливо перевірити, чи якісь ліки, що вживає пацієнт, не могли спричинити пригнічення тест-реакції. У деяких хворих з ХІКР діагноз не може бути підтверджений за допомогою стандартного провокаційного тестування, хоча клінічна історія наводить на думку про КР.

Зазвичай провокаційні проби у пацієнтів, що показали позитивний результат, призводять до швидкого розвитку алергічних реакцій. При холодовій КР і симптоматичному дермографізмі, наприклад, пухирі зазвичай розвиваються протягом декількох хвилин після провокації. Винятком з цього правила є запізнений розвиток відповіді на пробу при відстроченій КР від тиску. Необхідно чекати декілька годин, а отже, може бути доцільним довіритися пацієнтам щодо повідомлення про позитивну відповідь на провокаційну пробу.

Загальні рекомендації щодо лікування ХІКР

Активация опасистих клітин шкіри з виділенням гістаміну та інших прозапальних медіаторів призводить до розвитку ознак і симптомів ХІКР. При ХСКР основними причинами активації мастоцитів є автореактивність (у тому числі поява функціональних автоантитіл), інфекційні захворювання, а також непереносимість харчових продуктів або лікарських засобів [2]. На противагу цьому, основні причини ХІКР залишаються невідомими. Оскільки діагностичні заходи не визначають основні причини захворювання чи призводять до конкретних терапевтичних методів, діагностичні заходи при ХІКР мають обмежуватися підтвердженням діагнозу та оцінкою активності захворювання за рівнем порогів тригерних факторів, якщо можливо. Терапія повинна бути спрямована на запобігання впливу тригерного фактора і усунення симптомів з метою досягнення повного контролю ознак і симптомів ХІКР.

Симптоматичне лікування ХІКР впливає на опасисті клітини шляхом пригнічення їх активації (наприклад, застосування омалізумабу, циклоспорину) або шляхом блокування клітинних медіаторів опасистих клітин (наприклад, H_1 -АГП, антагоністи лейкотрієнових рецепторів). Оскільки існує невелика кількість досліджень щодо лікування більшості типів ХІКР, що були проведені протягом останніх десятиліть, симптоматичні схеми лікування часто адаптовані з результатів досліджень та рекомендацій щодо ХСКР [2]. Цікаво, що деякі типи ХІКР можна лікувати методом десенсибілізації до тригера. Це було описано для холодової [6, 7], теплової [8] і сонячної КР [9]. Хоча ХІКР може мати хронічний перебіг (табл. 2), за рідкісними винятками у пацієнтів може спостерігатися спонтанна ремісія.

Для того щоб визначити ефективні варіанти лікування ХІКР, було проведено пошук у MEDLINE і доповнено результати шляхом документування додаткових опублікованих даних, відомих авторам гайдлайну (табл. 3). Для пошуку у базі MEDLINE (pubmed.com), було використано наступні стратегії: перша стратегія полягала у пошуку встановлених термінів для типів ХІКР в поєднанні з обмеженням «Контрольоване клінічне випробування»; друга – у пошуку встановлених термінів для типів ХІКР у поєднанні з терміном «лікування»; третя – у пошуку встановлених термінів у поєднанні з індивідуальними термінами, що використовуються для певних медичних втручань, наприклад, «PUVA», «антигістамінні препарати» або «цетиризин». Тільки ті дослідження/звіти щодо підходів до лікування, які застосовуються і є доцільними

на даний час, а також показали позитивні результати у лікуванні пацієнтів, включалися у звіт. Рівні доказовості були визначені на основі насупних даних: рівень А – для подвійних сліпих контрольованих випробувань; В – для серії досліджень, у яких понад 5 пацієнтів отримували однаково лікування; С – для клінічних випадків і серії випадків, що включають 5 або менше пацієнтів; 0 – якщо немає опублікованих даних (відповідно до GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, categorization of ELs). Також було обрано варіанти лікування, які є «найкращою рекомендованою практикою», на основі клінічного досвіду дослідників.

Ані визначення рівня доказової бази, ані дані рекомендації не відображають показання для призначення ліків, а лише медичну літературу і клінічний досвід авторів. За винятком деяких АГП, більшість з названих варіантів лікування у цьому звіті у більшості країн використовують не за призначенням.

Симптоматичний дермографізм

Симптоматичний дермографізм (синонім – штучно спричинена КР) – найбільш поширена форма фізичної КР (див. табл. 2), що характеризується свербжем і/або печінням шкіри, а також появою сверблячих пухирів (а в рідкісних випадках – і АНН) за рахунок сили, що діє на шкіру при терті, дряпанні або очищенні. Симптоматичний дермографізм слід відрізнити від звичайного дермографізму, коли пухирі з'являються,

Таблиця 2. Визначення частоти та тривалості ХІКР

Тип КР	Визначення	Частота	Тривалість перебігу
Симптоматичний дермографізм	Свербж та/або відчуття печіння шкіри та поява лінійних пухирів внаслідок дії розгинаючої сили на поверхню шкіри	1–5% у загальній популяції [10, 139–141]	6,5 року зі значною варіацією [142, 144]
Холодова	Сверблячі пухирі чи АНН після впливу холоду на шкіру	До 1/3 усіх випадків фізичної КР [145]	4,8–7,9 року [27, 28, 32]
Теплова	Сверблячі пухирі після впливу тепла на шкіру	Надзвичайно рідкісна, інформація відсутня	Надзвичайно рідкісна, інформація відсутня
Відстрочена КР від тиску	Еритематозний набряк шкіри після дії тиску	37% пацієнтів з ХСКР [64], але рідко як первинна ІКР	6–9 років [142, 146, 147]
Сонячна	Сверблячі пухирі, що виникають після впливу світла (УФ-випромінювання та/або видимого світла)	Рідко у загальній популяції, 0,08% пацієнтів з ХСКР [75], 18% пацієнтів звертаються у лікарню з приводу проблем шкіри, пов'язаних з впливом сонця	3–6 років [148–150]
Вібраційний АНН	Набряки шкіри одразу після впливу вібрації	Надзвичайно рідкісна, інформація відсутня	Надзвичайно рідкісна, інформація відсутня
Холінергічна	Сверблячі пухирі, що виникають після активного чи пасивного зігрівання	4–11,2% популяції [151–153]	4–7,5 року [154, 155]
Аквагенна	Сверблячі пухирі чи АНН, що виникає після контакту шкіри з водою	Дуже рідкісна, інформація відсутня	Дуже рідкісна, інформація відсутня
Контактна	Сверблячі пухирі чи АНН, що виникає після контакту з подразнювальним агентом	Різна, залежно від провокуючого чинника	Різна, залежно від провокуючого чинника

Таблиця 3. Доказова база щодо імовірного лікування ХІКР

	Подвійне сліпе контрольоване дослідження (рівень доказовості А)	Серії клінічних випадків чи неконтрольовані дослідження за участі > 5 пацієнтів (рівень доказовості В)	Звіти про клінічні випадки або малі серії клінічних випадків (рівень доказовості С)
Симптоматичний дермографізм	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Акривастин проти терфенадину у лікуванні симптоматичного дермографізму (Boyle J, et al., 1989) – Профілактика ознак і симптомів дермографічної КР однодозовим вживанням 20 мг ебастину (Magerl M, et al., 2009) – Вплив цетиризину на симптоми та появу пухирів при дермографічній КР (Sharpe GR, et al., 1993) – Ефект кетотифену у лікуванні штучно спричиненої КР (дермографічної) та холінергічної КР у подвійному сліпому клінічному дослідженні (Cap JP, et al., 1985) – Симптоматичний дермографізм: історія, клінічні ознаки лабораторних досліджень та відповідь на терапію (Breathnach SM, et al., 1983) 	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Вплив H₁- та H₂-АГП на симптоматичний дермографізм (Matthews CN, et al., 1979) <p>Фототерапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Фототерапія вузьким пучком УФ В є результативною у лікуванні симптоматичного дермографізму, що резистентний до АГП: пілотне дослідження (Borzova E, et al., 2008) – УФ В терапія симптоматичного дермографізму (Johnsson M, et al., 1987) – Ефект фотохіміотерапії псораленом (PUVA-терапія) симптоматичного дермографізму (Logan RA, et al., 1989) <p>Циклоспорин:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 6 випадків дермографічної КР, що резистентна до АГП (Toda S, et al., 2011) <p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Омалізумаб – ефективний та швидкий терапевтичний метод лікування ХКР, що важко піддається лікуванню (Metz M, et al., 2014) <p>Інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Використання H₁-АГП, ГК та циклофосфаміду для лікування хронічної дермографічної КР (Kumar R, et al., 2002) 	<p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування анти-IgE для пацієнтів з фізичною КР (Metz M, et al., 2011) – Симптоматичний дермографізм, що резистентний до АГП, успішно лікується анти-IgE-терапією (Krause K, et al., 2010) – Повторне лікування омалізумабом спричиняє швидку ремісію ХСКР та ХІКР (Metz M, et al., 2014)
Холодова кропив'янка	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Рупатадин 20 мг та 40 мг ефективний для зменшення вираженості симптомів хронічної холодової КР (Abajian M, et al., 2015) – Підвищення дози біластину покращує ефективність лікування холодової КР (Krause K, et al., 2013) – Вимірювання критичного порогу температури при холодовій КР (Magerl M, et al., 2012) – Рупатадин та його вплив на контроль симптоматики, час стимуляції, а також порогові температури в пацієнтів з набуттою холодовою КР (Metz M, et al., 2010) – Високі дози дезлоратадину зменшують об'єм пухирів та збільшують порогові холодової провокації порівняно з лікуванням стандартними дозами в пацієнтів з набуттою холодовою КР: 	<p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Досвід використання омалізумабу для лікування хронічної КР (Sussman G, et al., 2014) – Омалізумаб – ефективний та швидкий засіб лікування хронічної КР, що важко піддається терапії (Metz M, et al., 2014) <p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Пригнічення холодової КР за допомогою дезлоратадину (Juhlin L, et al., 2004) – Цинаризин – корисний та добре переносимий препарат у лікуванні набуттої холодової КР (Tosoni C, et al., 2003) <p>Десенсибілізація:</p> <ul style="list-style-type: none"> – У пацієнтів з холодовою КР досягнуто нормальних показників рівня функціонуючих опасистих клітин та гістаміну в шкірі після стимуляції толерантності (Kring Tannert L, et al., 2012) – Холодова КР: індукція толерантності за допомогою холодних ванн (von Mackensen YA, et al., 2007) 	<p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ефективне лікування ідіопатичної хронічної холодової КР за допомогою омалізумабу: звіт про три клінічні випадки (Le Moing A, et al., 2013) – Лікування тяжкої холодової контактної КР за допомогою омалізумабу: клінічні випадки (Brodska P, et al., 2012) – Лікування пацієнтів з фізичною КР, що не піддається лікуванню, за допомогою антитіл до IgE (Metz M, et al., 2011) – Ефективне лікування холодової КР/анафілаксії за допомогою антитіл до IgE (Boyce JA, et al., 2006) <p>Циклоспорин:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Холодова КР відповідає на системне лікування циклоспорином (Marsland AM, et al., 2003)

	Подвійне сліпе контрольоване дослідження (рівень доказовості А)	Серії клінічних випадків чи неконтрольовані дослідження за участі > 5 пацієнтів (рівень доказовості В)	Звіти про клінічні випадки або малі серії клінічних випадків (рівень доказовості С)
Холодова кропив'янка	<p>рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження (Siebenhaar F, et al., 2009)</p> <p>– Симптомам набуті холодової КР можна безпечно запобігати прийомом ебастину (Magerl M, et al., 2007)</p> <p>– Мізоластин при первинно набутій холодовій КР (Dubertret L, et al., 2003)</p> <p>– Порівняння нового АГП акривастину (BW 825C) проти ципрогептадину у лікуванні ідіопатичної холодової КР (Neittaanmäki H, et al., 1988)</p> <p>– Порівняння цинаризину, ципрогептадину, докспену та гідроксизину в лікуванні ідіопатичної холодової КР: користь докспену (Neittaanmäki H, et al., 1984)</p> <p>– Ефект кетотифену при лікуванні холодової КР (St-Pierre JP, et al., 1985)</p> <p>– Первинно набута холодова КР. Подвійне сліпе порівняльне дослідження лікування із застосуванням ципрогептадину, хлорфеніраміну та плацебо (Wanderer AA, et al., 1977)</p>	<p>Антибіотики:</p> <p>– Епідеміологія і клінічні аспекти холодової КР (Möller A, et al., 1996)</p>	<p>Інше:</p> <p>– Даназол у лікуванні рефрактерної холодової КР (McDonald SK, et al., 2014)</p> <p>– Ефективне лікування системної холодової контактної КР за допомогою етанерцепту у пацієнтів з псоріазом (Gualdi G, et al., 2012)</p> <p>– Лікування набуті холодової КР за допомогою комбінації цетиризину та зафірлукасту (Bonadonna P, et al., 2003)</p> <p>– Лікування набуті холодової КР за допомогою рупатадину (Di Leo E, et al., 2009)</p> <p>– Повна ремісія тяжкої ідіопатичної холодової КР при лікуванні антагоністом рецепторів IL-1 (анакіра) (Bodar EJ, et al., 2009)</p> <p>– Застосування анакіри (Kineret) у лікуванні сімейного холодового автозапального синдрому з 16-місячним спостереженням (Ross JB, et al., 2008)</p> <p>Десенсибілізація:</p> <p>– Дослідження клінічних випадків індукції толерантності при холодовій КР (Keahey TM, et al., 1988)</p> <p>– Лікування холодової КР за допомогою методу індукції толерантності (Black AK, et al., 1979)</p> <p>– Індукована толерантність при холодовій КР, спричинена виділенням гістаміну внаслідок дії холоду (Bentley-Phillips CB, et al., 1976)</p>
Теплова кропив'янка	Жодне	Жодне	<p>АГП:</p> <p>– Локалізована теплова КР у дітей (Tomi NS, et al., 2008)</p> <p>– Вивільнення медіаторів у випадку локальної теплової КР: захист за допомогою комбінованих H₁- та H₂-антагоністів (Irwin RB, et al., 1985)</p> <p>Омалізумаб:</p> <p>– Лікування омалізумабом у 2 випадках рефрактерної теплової КР (Carballada F, et al., 2013)</p> <p>– Ефективне лікування тяжкої рефрактерної теплової КР омалізумабом (Bullerkotte U, et al., 2010)</p>

	Подвійне сліпе контрольоване дослідження (рівень доказовості А)	Серії клінічних випадків чи неконтрольовані дослідження за участі > 5 пацієнтів (рівень доказовості В)	Звіти про клінічні випадки або малі серії клінічних випадків (рівень доказовості С)
Відстрочена кропив'янка від тиску	<p>АГП та антагоністи лейкотрієнів:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Комбінація дезлоратадину та монтелукасту пригнічує розвиток папули у провокаційному тесті з використанням дермографометра і є ефективним у лікуванні відстроченої КР від тиску: рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (Nettis E, et al., 2006) – Ефективність комбінації монтелукасту з лоратадином у лікуванні відстроченої КР від тиску (Nettis E, et al., 2003) – Порівняння оксаміду та клемастину в лікуванні хронічної КР. Подвійне сліпе дослідження (Beck HI, et al., 1985) 	<p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Омалізумаб – це ефективний та швидкий метод терапії хронічної КР, що важко піддається лікуванню: ретроспективний клінічний аналіз (Metz M, et al., 2014) <p>Інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Відстрочена КР від тиску: відповідь на лікування сульфасалазином у серії 17 випадків (Swerlick RA, et al., 2015) – Теофілін як додаткова терапія для пацієнтів з відстроченою КР від тиску (Kalogeromitos D, et al., 2005) – Відстрочена КР від тиску – дапсон стане препаратом першої лінії? (Grundmann SA, et al., 2011) 	<p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Успішне лікування тяжкої відстроченої КР від тиску за допомогою омалізумабу (Rodriguez-Rodriguez M, et al., 2014) – Лікування пацієнтів з фізичною КР, що не піддається лікуванню, за допомогою антитіл до IgE (Metz M, et al., 2011) – Ефективність омалізумабу при вістроченій КР від тиску (Bindslev-Jensen C, et al., 2010) <p>Інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Дія пероральних кумаринів у лікуванні пацієнтів з хронічною спонтанною КР (Samarasinghe V, et al., 2012) – Позитивний вплив хлорохіну на відстрочену КР від тиску (Kulthanan K, et al., 2007) – Успішне лікування відстроченої КР від тиску за допомогою анти-ТНФ-альфа (Magerl M, et al., 2007) – Контроль відстроченої КР від тиску за допомогою транексамової кислоти (Shedden C, et al., 2006) – Контроль відстроченої КР від тиску за допомогою монтелукасту (Berkun Y, et al., 2000) – Хронічна терапія сульфасалазином у лікуванні відстроченої КР від тиску та АНН (Engler RJ, et al., 1995)
Сонячна кропив'янка	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Порівняння цетиризину та терфенадину в лікуванні сонячної КР (Bilsland D, et al., 1991) 	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Цетиризин для лікування сонячної КР внаслідок дії видимого світла (Monfrecola G, et al., 2000) <p>Комбінації:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Синергійний ефект сонцезахисних засобів широкого спектру та АГП для контролю ідіопатичної сонячної КР (Faurischo A, et al., 2008) – Лікування сонячної КР за допомогою комбінації АГП та антагоністів рецепторів лейкотрієну (Levi A, et al., 2015) <p>Фототерапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> – УФ В фототерапія та фотохемотерапія (PUVA) у лікуванні поліморфних пошкоджень від світла та сонячної КР (Addo HA, et al., 1987) 	<p>Фототерапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> – УФ А ущільнення для лікування сонячної КР (Beissert S, et al., 2000) – Сонячна КР: довготермінове ущільнення шляхом інгібування вузьким пучком УФ В 311 нм (Wolf R, et al., 2013) – Успішне та довготривале лікування сонячної КР за допомогою УФ світла: терапія ущільнення (Masuoka E, et al., 2012) – Успішне лікування сонячної КР екстракорпоральною фотохемотерапією (фотофорезом) – клінічний випадок (Mang R, et al., 2002)

	Подвійне сліпе контрольоване дослідження (рівень доказовості А)	Серії клінічних випадків чи неконтрольовані дослідження за участі > 5 пацієнтів (рівень доказовості В)	Звіти про клінічні випадки або малі серії клінічних випадків (рівень доказовості С)
Сонячна кропив'янка		<p>Імуноглобуліни:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування тяжкої та рефрактерної сонячної КР за допомогою внутрішньовенних імуноглобулінів: 2-га фаза мультицентрового дослідження (Aubin F, et al., 2014) – Лікування сонячної КР за допомогою внутрішньовенних імуноглобулінів (Adamski H, et al., 2011) – Успішне лікування сонячної КР за допомогою внутрішньовенних імуноглобулінів (Maksimovic L, et al., 2009) <p>Інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Системна фотопротекція за допомогою аналогів альфа-меланоцит-стимулювального гормону [Nle4-D-Phe7]-α-MSH при сонячній КР (Haylett AK, et al., 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> – Пролонгований результат фототерапії УФ А при сонячній КР (Dawe RS, et al., 1997) <p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування сонячної КР терфенадином (Bernhard JD, 1993) – Сонячна КР у світлі видимого спектру успішно лікується астемізолом (Monfrecola G, et al., 1990) – Сонячна КР: лікування терфенадином (Rajatanavin N, et al., 1988) – Лікування сонячної КР терфенадином (Diffey BL, et al., 1988) – Сонячна КР добре реагує на циметидин (Tokura Y, et al., 1986) – Комбінація АГП для лікування сонячної КР (Grundmann SA, et al., 2008) <p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування омалізумабом 16-річної кавказької дівчинки з рефрактерною сонячною КР (Arasi S, et al., 2015) – Три випадки успішного лікування сонячної КР омалізумабом (Baliu-Pique C, et al., 2015) – Омалізумаб – ефективний та швидкий терапевтичний метод лікування ХКР, що важко піддається лікуванню: ретроспективний клінічний аналіз (Metz M, et al., 2014) – Успішне лікування омалізумабом тяжкої сонячної КР у 6-річної дитини (Levi A, et al., 2015) – Успішне лікування сонячної КР за допомогою анти-IgE (Güzelbey O, et al., 2008) <p>Інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування рефрактерної сонячної КР за допомогою плазмаферезу (Bissonnette R, et al., 1999) – Сонячна КР – ефективне лікування за допомогою плазмаферезу (Duschet P, et al., 1987) – Терапія циклоспорином А сонячної КР (Edström DW, et al., 1997)

	Подвійне сліпе контрольоване дослідження (рівень доказовості А)	Серії клінічних випадків чи неконтрольовані дослідження за участі > 5 пацієнтів (рівень доказовості В)	Звіти про клінічні випадки або малі серії клінічних випадків (рівень доказовості С)
Вібраційний ангіоневротичний набряк	Жодне	Жодне	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Провал омалізумабу і успіх кетотифену у лікуванні пацієнтів з вібраційним ангіоневротичним набряком (Pressler A, et al., 2013) – Вібраційний ангіоневротичний набряк: індукція ушкоджень, клінічні характеристики, лабораторні та ультраструктурні знахідки, а також відповідь на терапію (Lawlor F, et al., 1989) <p>Інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Амїтриптілін та бромазепам у лікуванні вібраційного ангіоневротичного набряку: яку роль відіграє нейрозапалення? (Guarneri F, et al., 2014)
Холінергічна кропив'янка	<p>АГП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Подвійне сліпе перехресне дослідження застосування високих доз цетиризину при холінергічній кропив'янці (Zuberbier T, et al., 1996) – Ефективність цетиризину при холінергічній кропив'янці (Zuberbier T, et al., 1995) – Акривастин проти гідроксизину у лікуванні холінергічної кропив'янки: плацебо-контрольоване дослідження (Kobza Black A, et al., 1988) – Ефект кетотифену при дермографічній та холінергічній кропив'янці у перехресному подвійному сліпому дослідженні (Car JP, et al., 1985) <p>Комбінація H₁- і H₂-антигістамінних:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Оцінювання різних комбінованих режимів лікування холінергічної кропив'янки (Alsamrai M, et al., 2012) <p>інше:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ефекти даназолу щодо симптоматики та лабораторних змін при холінергічній кропив'янці (Wong E, et al., 1987) 	<p>Десенсибілізація:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Швидка десенсибілізація за допомогою аутологічного поту при холінергічній кропив'янці (Kozaru T, et al., 2011) <p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Омалізумаб – ефективний та швидкий терапевтичний метод для хронічної кропив'янки, що важко піддається лікуванню: ретроспективний клінічний аналіз (Metz M, et al., 2014) 	<p>Метантелінію бромід:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Успішне лікування холінергічної кропив'янки метантелінію бромідом (Altrichter S, et al., 2015) <p>Ботулотоксин:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Холінергічна кропив'янка відповідає на ін'єкції ботулотоксину для аксилярного гіпергідрозу (Sheraz A, et al., 2013) <p>Хірургічне:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ефективність блоку ganglion stellate при холінергічній кропив'янці з набутим генералізованим гіпергідрозом (Shin JH, et al., 2012) <p>Омалізумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Успішне лікування холінергічної кропив'янки за допомогою антиімуноглобуліну Е (Metz M, et al., 2008) <p>Даназол:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування важкої рефрактерної холінергічної кропив'янки за допомогою даназолу (La Shell MS, et al., 2006) – Холінергічні свербіж, еритема та кропив'янка: відповідь на даназол (Berth-Jones J, et al., 1989) <p>Кетотифен:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Успішне лікування рефрактерної холінергічної кропив'янки за допомогою кетотифену (McClellan SP, et al., 1989)

	Подвійне сліпе контрольоване дослідження (рівень доказовості А)	Серії клінічних випадків чи неконтрольовані дослідження за участі > 5 пацієнтів (рівень доказовості В)	Звіти про клінічні випадки або малі серії клінічних випадків (рівень доказовості С)
Холінергічна кропив'янка	I		Інше: – Успішне лікування тяжкої холінергічної кропив'янки за допомогою скополаміну бутил броміду на додачу до антигістамінних препаратів (Ujije H, et al., 2006) – Терапія бета-блокаторами при холінергічній кропив'янці (Ammann P, et al., 1999) – Успішне лікування холінергічної кропив'янки, що порушує життєдіяльність (Feinberg JH, et al., 2008)
Аквагенна кропив'янка	Жодне	Жодне	УФ у комбінації з антигістамінними: – Лікування аквагенної кропив'янки за допомогою PUVA та астемізолу (Martinez-Escribano JA, et al., 1997) – Аквагенна кропив'янка (Parker RK, et al., 1992) АГП: – Аквагенна кропив'янка у 2 дорослих (Yavuz ST, et al., 2010) – Аквагенна кропив'янка: два клінічні випадки (Park H, et al., 2011) Бар'єрний крем: – Локалізована аквагенна кропив'янка: ефективність бар'єрного крему (Bayle P, et al., 2003)
Контактна кропив'янка	Не використовується	Не використовується	Не використовується

але при цьому не виникає свербіж, після того як на шкіру діють шляхом натискання [10–12]. Інші типи дермографізму, такі як білий дермографізм (у хворих з atopією), не пов'язані з симптоматичним дермографізмом.

В рамках діагностики симптоматичного дермографізму застосовують гладенький тупий предмет (закрита кулькова ручка або дерев'яний шпатель), які слід тримати перпендикулярно до шкіри і здійснити легке натискування на внутрішню поверхню передпліччя або верхню частини спини. Шкіра досліджуваної ділянки повинна бути неушкодженою, а також без видимих ознак інфекції або запалення. Результат вважається позитивним, якщо протягом 10 хв після провокації виникають сверблячі пухирі, які можна пропальпувати. Виникнення у відповідь несверблячих пухирів вказує на простий дермографізм (загальний фізіологічний варіант).

Калібрований дермографометр є комерційно доступним (HTZ Limited, New Addington, UK). Він має підпружинений гладенький сталевий наконечник діаметром 2,3 мм. Тиск на наконечнику може змінюватися шляхом повороту головки, згорнутої у верхній частині приладу. Налаштування згідно зі шкалою від 0 до 15 є еквівалентне діапазону тисків від наконечника у межах 20–160 г/мм² (196–1569 кПа). Інструмент повинен бути відкалібрований перед використанням у клінічній практиці для регулювання прикладеного тиску до необхідних значень. Виникнення сверблячих пухирів, що пальпуються, у відповідь на прикладений тиск силою < 36 г/мм² вважається діагностичною ознакою симптоматичного дермографізму. Регульованість інструменту дає змогу визначити поріг дії тригерного фактора [10, 13].

Нещодавно був розроблений спрощений тестер дермографізму [14] – це інструмент (FricTest; Moxie, Берлін, Німеччина), який складається з пластикового гребінця з чотирма наконечниками (довжиною 3,0; 3,5; 4,0 і 4,5 мм відповідно), які застосовуються поступово на шкіру, що дає змогу визначити поріг дії. Кожен наконечник має діаметр 3 мм і дещо закруглений кінець, щоб мінімізувати травматизацію шкіри. Для того щоб отримати відповідь, прилад поміщають вертикально таким чином, щоб кінчики торкалися шкіри, а потім один раз проводять по всій ширині по внутрішній поверхні передпліччя уздовж близько 60 мм. Відповідь на дермографічну пробу вважається позитивною, якщо сверблячий пухир, що пальпується, шириною ≥ 3 мм з'являється протягом 10 хв після провокації.

Щодо лікування симптоматичного дермографізму: окрім того що пацієнтам дається рекомендація уникати тригерного чинника, застосовують також медикаментозне лікування. Як першу лінію терапії призначають неседативні Н₁-АГП II покоління у дозі, що вказана в інструкції (рівень доказовості А, найкраща практична рекомендація). У пацієнтів, які не досягають контролю хвороби за допомогою першої лінії лікування, рекомендують збільшення дози АГП аж до чотирьох разів (рівень доказовості 0, найкраща практична рекомендація) [2, 15, 16]. Такий метод лікування вважається другою лінією терапії, і, хоча переконливі докази відсутні, через відмінний профіль безпеки, низьку ціну і високу ефективність, як стверджують автори досліджень, останні рекомендації вважають таке лікування прийнятним. Варіанти третьої лінії терапії включають омалізумаб (рівень доказовості В, найкраща практична рекомендація) [2, 17, 18] і циклоспорин (рівень доказовості В) [19]. Фототерапія і фотохіміотерапія (рівень доказовості В) також вважаються ефективними [20–24].

Холодова КР

Холодова КР визначається появою пухирів після охолодження і зігрівання шкіри (див. табл. 1) [12, 25, 26]. Вона є другою за поширеністю формою фізичної КР. Щорічна захворюваність на холодову КР становить 0,05% [27], вона часто розвивається у молодих людей, поширеність дещо вища серед жінок [28]. Симптоми зазвичай виникають протягом декількох хвилин після того, як шкіра контактувала з холодними повітрям, рідиною або твердими предметами, і зберігаються протягом години [25, 29, 30]. У тяжких випадках може виникнути системна реакція, в тому числі анафілаксія [31]. Холодова КР часто характеризується тривалим перебігом, згідно з повідомленнями – 4,8–7,9 року [27, 28, 32].

Провокаційний тест повинен проводитися з використанням холодного стимулу на шкіру передпліччя. Холодні методи провокації включають традиційний тест з кубиками льоду, тестування з прохолодними пакетами або холодною водою у ванній, а також вимірювальними системами TempTest (див. рисунок). Якщо кубик льоду використовується для тестування, він повинен танути в тонкому пластиковому мішку, щоб уникнути пошкодження шкіри, а також для запобігання прямого контакту з водою, щоб уникнути плутанини з аквагенною КР у випадку позитивної проби [33]. Використання холодної води у ванній потребує особливого догляду, оскільки цей метод може індукувати розвиток системної реакції.

TempTest є пристроєм для проведення провокаційної проби і базується на провокаційному девайсі Peltier. Модель TempTest 4,0 (Courage & Khazaka, Köln, Germany) має один

елемент Peltier (довжина: 350 мм, ширина: 2 мм), що забезпечує постійний градієнт температури вздовж пристрою (від 4 до 44 °C) [34]. Використання TempTest дає змогу відтворювати стандартизовані провокаційні проби на холод (тепло) і визначати порогові рівні температури [34, 35]. Провокаційна проба на холод має бути виконана протягом 5 хв. У деяких пацієнтів можуть бути доцільними коротші або триваліші проби, наприклад, 30 с (у пацієнтів, які дуже чутливі і/або бояться генералізованих реакцій) або до 20 хв (у хворих з КР в анамнезі, але відсутністю пухирів після стандартного тестування) [32, 36, 37].

Альтернативні методи випробувань можуть знадобитися у пацієнтів з негативною реакцією на кубик льоду; наприклад, рука може бути занурена в холодну воду за температури 5–10 °C протягом 10 хв. Ділянки, на яких проводяться проби, повинні бути перевірені, і відповіді на пробу повинні бути оцінені через 10 хв після закінчення тестування. Випробування слід вважати позитивним, якщо на ділянці пальпуються і чітко видно пухирі та шкірні реакції за типом спалаху. Ця реакція в більшості випадків супроводжується свербежем і/або печінням.

У пацієнтів, які демонструють позитивну реакцію, треба проводити визначення порогу дії тригера, якщо це можливо. Це дає змогу визначити час стимуляції або порогове значення температури. **Пороговий час стимуляції** [32] – найкоротша тривалість впливу холоду, достатня для того, щоб виникла позитивна реакція на тест; визначається варіацією часу аплікації холоду, необхідного для індукції пухирів та гіперемії. Визначення порогового часу проводиться за допомогою кубика льоду або TempTest (див. рисунок). У випадку використання льоду пороговий час ≤ 3 хв є асоційованим з вищою активністю захворювання [32].

Температурний поріг пацієнтів з ХК, тобто найвища температура, достатня для того, щоб спричинити позитивну реакцію на пробу, може бути оцінена лише за допомогою TempTest. Порогові температури повинні визначатися щоразу, коли TempTest доступний, оскільки інформація може допомогти пацієнтам уникнути ризикованих ситуацій у повсякденному житті. Вимірювання температурного порогу необхідно для оцінки тяжкості захворювання і його активності, а також ефективності терапії [38].

Основні причини холодової КР наразі невідомі. Саме тому етіотропна терапія неможлива. У деяких пацієнтів **лікування** за допомогою доксицикліну або пеніциліну протягом декількох тижнів може спричинити ремісію [27, 39]. Всім пацієнтам рекомендовано уникати тривалого контакту шкіри з об'єктами, температура яких нижча від порогових значень.

Першою лінією симптоматичного лікування є неседативні H_1 -АГП (рівень доказовості А, найкраща практична рекомендація). Ця рекомендація підтримується кількома контрольованими дослідженнями [40–42]. У багатьох пацієнтів, однак, стандартна доза АГП не забезпечує повний захист навіть при щоденному використанні. Високі дози H_1 -АГП є більш ефективними при холодовій КР, аніж стандартні дози [43–47] і повинні застосовуватися у пацієнтів, які не відповідають на стандартну дозу препарату (рівень доказовості А, найкраща практична рекомендація).

Варіанти лікування холодової КР, що резистентна до АГП, включають терапію омалізумабом (рівень доказовості В, найкраща практична рекомендація) [18, 48–50], лікування антибіотиками (рівень доказовості В) [27] і холодову десенсибілізацію (рівень доказовості В) [6, 7, 51]. Було виявлено, що десенсибілізація, тобто зниження чутливості шкіри до холоду шляхом багаторазового впливу холоду, допомагає запобігти розвитку симптомів у подальшому. Тим не менш, це лікування може спричинювати анафілактичний шок під час індукції і, отже, має проводитися тільки під наглядом лікаря [51]. Також для підтримки холодової толерантності необхідно щоденно приймати холодний душ. Зазвичай в домашніх умовах лише незначна частина пацієнтів готова продовжувати терапію [52]. В окремих випадках анакінра (анти-IL-1) і етанерцепт (TNF-інгібітор) можуть бути ефективними (рівень доказовості С) [53, 54].

Теплова КР

Теплова КР (син. – теплова контактна КР) є винятково рідкісною формою фізичної КР, що характеризується появою пухирів після контактного нагрівання шкіри протягом декількох хвилин (див. таблицю 1) [55, 56]. Теплову КР слід диференціювати від холінергічної і сонячної.

Провокаційні проби мають виконуватися із застосуванням гарячого стимулюючого чинника до шкіри внутрішньої поверхні передпліччя. Методи теплової провокації, які можуть бути використані для проби, включають застосування металевих/скляних циліндрів, заповнених гарячою водою, ванн з гарячою водою або TempTest (див. рисунок). Тепло застосовується протягом 5 хв при температурі до 44 °С. У деяких пацієнтів час проведення провокації може бути скороченим чи подовженим, можуть бути доцільними також і вищі температури.

Через 10 хв після тестування повинні бути обстежені ділянки шкіри, що підлягають проведенню проби, а також оцінена відповідь на провокаційну пробу. Тест вважається позитивним, якщо на шкірі візуалізується пухир, який можна пропальпувати, а також гіперемія. Ця реакція в більшості випадків супроводжується свербжем і/або відчуттям печіння. У пацієнтів, в яких виявлено позитивну реакцію на тест, необхідно визначити порогові значення тривалості стимуляції і/або температури. Це допомагає визначити активність захворювання і оцінити відповідь на терапію.

Існує обмежене коло варіантів **лікування** теплової КР. Застосування неседативних H_1 -АГП, окремо або в комбінації з блокаторами H_2 -рецепторів, вважається ефективним лікуванням (рівень доказовості С, найкраща практична рекомендація) [57, 58]. Деякі клінічні випадки свідчать про те, що омалізумаб може бути корисним для лікування пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (рівень доказовості С, найкраща практична рекомендація) [59, 60].

Відстрочена КР від тиску

Відстрочена КР від тиску визначається виникненням набряку шкіри у відповідь на тривалу дію тиску (див. табл. 1) [61–63]. Як і інші ХІКР, вона може виникати одночасно з іншими формами ХКР, в тому числі і зі спонтанними [64]. Реакція розвивається впродовж від 30 хв до 12 год (зазвичай 6–8 год) після впливу тиску і може тривати до 72 год.

Принцип тестування полягає у застосуванні тиску на шкіру. Методи проведення проб включають прикладання гирьок через плече (7 кг на 3-сантиметровий плечовий ремінь), застосування брусів, опущених вертикально на шкіру, на ділянку спини, стегна або передпліччя, а також використання дермографометра. Два останніх способи дають змогу забезпечити відтворюваність вимірювань і проведення оцінювання порогових значень.

У літературі існують дані про використання багатьох різних брусів і гирь (з широким діапазоном тисків, прикладених до шкіри пацієнта). Lawlog і співавт., наприклад, використовують брус діаметром 1,5 см вагою від 2,29 кг (127 кПа) до 4,79 кг (266 кПа) протягом 15 хв на ділянку спини [62]. Varlow застосовував бруси діаметром 1,5 см і вагою 2,5 кг (139 кПа) та 3,5 кг (194 кПа), що прикладалися до передніх ділянок стегон на 20 хв [64]. В лікарні Шаріте використовують брусок вагою 5 кг діаметром 5,5 см (20,7 кПа), який прикладають на передпліччя пацієнта на 15 хв. При тестуванні з дермографометром пристрій має розташовуватися перпендикулярно до верхньої частини спини при 100 г/мм² (981 кПа) протягом 70 с.

Тест слід вважати позитивним, якщо на ділянці проведення проби з деяким відстроченням виникає відчутна червона припухлість. Контрольні ділянки повинні бути обстежені, відповідь на пробу має бути оцінена (пацієнтом або лікарем) приблизно через 6 год після закінчення провокаційного тестування. Реакція зазвичай не супроводжується свербінням, але можливе виникнення відчуття печіння/болю. Відстрочену КР від тиску необхідно диференціювати від симптоматичного дермографізму, який розвивається негайно після дії тригера. Визначення порогового рівня тиску повинно

Документування провокаційних тестів при ХІКР

Інформація про пацієнта	Абревіатури: W – Wheal (пухир) E – Erythema (еритема) A – Angio-edema (ангіоневротичний набряк) I – Itch (свербіж)
Ім'я:	
Дата народження:	

Задokumentована реакція шкіри «+» або «-»

Провокаційний тест для індукованої кропив'янки

Симптоматичний дермографізм (штучно спричинена кропив'янка)

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя або верхня ділянка спини.

Проба: штрихи по поверхні шкіри помірної сили за допомогою тупого м'якого предмету (наприклад, кінчик закритої кулькової ручки, дерев'яний шпатель), дермографічний тестер (36 г/мм²) або FricTest (найдовша шпилька).

W	I	Час зняття проби: 10 хв після проведення проби Дата/час _____ Проба виконана _____ Позитивний тест = пухир + свербіж: проведіть пробу порогу сили →

Холодова кропив'янка

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя.

Проба: танення кубика льоду у тонкому пластиковому мішечку, TempTest (4–22 °C) протягом 5 хв

W	Час зняття проби: 10 хв після проведення проби Дата/час _____ Проба виконана _____ Позитивний тест = пухир: проведіть пробу температурного порогу →

Теплова кропив'янка

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя.

Проба: джерело тепла, TempTest (4–22 °C) протягом 5 хв.

W	Час зняття проби: 10 хв після проведення проби Дата/час _____ Проба виконана _____ Позитивний тест = пухир: проведіть пробу температурного порогу →

Кропив'янка сповільненого типу від тиску

Ділянка проведення проби: плече або верхня ділянка спини, або стегна, або внутрішня поверхня передпліччя.

Проба: нанесення ваги на плече (7 кг, ширина смужки на плечі – 3 см) протягом 15 хв або важкий брус (діаметр 1,5 см – 2,5 кг; або діаметр 6,5 см – 5 кг) протягом 15 хв. Дермографічний тестер 100г/мм² протягом 70 с.

A	E	Час зняття проби: приблизно через 6 год після проведення проби Дата/час _____ Проба виконана _____ Позитивний тест = ангіоневротичний набряк і еритема: проведіть пробу порогу сили тригера →

Сонячна кропив'янка

Ділянка проведення проби: сидіниці.

Проба: УФ А – 6 Дж/см² та УФ В – 60 мДж/см² (наприклад, Saalman Multitester SBC LT 400) і видиме світло (проектор).

	W	Час зняття проби: 10 хв після проведення проби Дата/час _____ Проба виконана _____ Позитивний тест = пухир: проведіть пробу порогу сили тригера (УФ А / УФ В) →
УФ А		
УФ В		
Видиме світло		

Вібраційний ангіоневротичний набряк

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя.

Проба: вихровий вібратор протягом 5 хв, 1000 обертів/хв.

A	W	Час зняття проби: 10 хв після проведення проби Дата/час _____ Проба виконана _____ Позитивний тест = ангіоневротичний набряк або пухир

Холінергічна кропив'янка

Тест 1: тренажер, наприклад, велотренажер або бігова доріжка. Виконують вправу протягом 30 хв, пульс підвищується на 3 уд./хв щохвилино, позитивна проба = пухирі. Якщо позитивна, почекайте 24 год і проведіть.

Тест 2: ванна 42 °C, вимірюйте температуру тіла. Продовжуйте ванну протягом 15 хв після того, як температура тіла досягне 1 °C від вихідного значення.

Час зняття проби: під час проведення проби, негайно після проби та через 10 хв після проведення проби

Тест 1. Вправа	W	Коли після початку тесту? _____ хвилин	→	Тест 2	W
				Гаряча ванна	

Інформація про пацієнта

Ім'я:

Дата народження:

Абревіатури: W – Wheal (пухир)
E – Erythema (еритема)
A – Angio-edema (ангіоневротичний набряк)
I – Itch (свербіж)

Задokumentована реакція шкіри «+» або «-»

Тести порогових рівнів для індукованої кропив'янки

Симптоматичний дермографізм (штучно спричинена кропив'янка)

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя або верхня ділянка спини.

Проба: використання дермографометра (наприклад, тестера дермографізму або FricTest).

Час зняття проби: 10 хв після проведення проби.

Поріг: найнижча сила тригера, що спричиняє появу пухиря і свербіж.

FricTest	W	I
Шпилька 1 (найкоротша)		
Шпилька 2		
Шпилька 3		
Шпилька 4 (найдовша)		

Тестер дермографізму	W	I
Мінімальна сила тригера у г/мм ²		

Проба виконана _____ Дата/час _____

Холодова кропив'янка

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя.

Проба: Використання TempTest протягом 5 хв.

Час зняття проби: 10 хв після проведення проби.

Поріг: найвища температура, що спричиняє появу пухиря.

Пухир від 4 °C до _____ °C Проба виконана _____

Дата/час _____

Теплова кропив'янка

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя.

Проба: використання TempTest протягом 5 хв.

Час зняття проби: 10 хв після проведення проби.

Поріг: найнижча температура, що спричиняє появу пухиря.

Пухир від 4 °C до _____ °C Проба виконана _____

Дата/час _____

Кропив'янка сповільненого типу від тиску (DPU)

Ділянка проведення проби: внутрішня поверхня передпліччя (для брусків) або верхня ділянка спини (тестер дермографізму).

Проба: DPU тестер, протягом 15 хв, діаметр аплікатора 6,5 см.

Час зняття проби: приблизно через 6 год після проведення проби.

Поріг: брусок з найменшою вагою, що спричиняє ангіоневротичний набряк та еритему.

кг	A	E
1		
2		
3		
4		
5		

Проба виконана _____

Дата/час _____

Сонячна кропив'янка

Ділянка проведення проби: сидіниці.

Проба: УФ-випромінювання типу А або І/В (наприклад, Saalman Multitester SBC LT 400).

Час зняття проби: 10 хв після проведення проби.

Поріг: найнижча доза випромінювання, що спричиняє розвиток пухиря.

Проба виконана _____

Дата/час _____

УФ А (Дж/см ²)	W	УФ В (мДж/см ²)	W
2,4		24	
3,3		33	
4,2		42	
5,1		51	
6,0		60	

проводиться у пацієнтів з позитивною відповіддю на тест. Це допомагає визначити активність захворювання і оцінити відповідь на терапію.

Пацієнтам з відстроченою КР від тиску рекомендовано уникати статичного тиску, наприклад, носити м'яке взуття і одяг. Пацієнти повинні розуміти, що тиск залежить від ваги, а також площі контактуючої поверхні: коли неможливо зменшити вагу предмета, слід максимізувати площу контакту.

Рекомендовані схеми лікування включають неседативні H_1 -АГП (рівень доказовості В, найкраща практична рекомендація). Застосування вищих, аніж стандартні, доз АГП потрібно і рекомендовано пацієнтам, у яких не спостерігається покращення стану при лікуванні стандартними дозами препаратів (рівень доказовості 0, найкраща практична рекомендація). Інші можливі варіанти лікування включають комбінацію АГП і монтелукаста (рівень доказовості А) [65–67], омалізумабу (рівень доказовості В, найкраща практична рекомендація) [18, 68, 69], дапсону (рівень доказовості В) [70], сульфасалазину (рівень доказовості В) [71, 72], анти-TNF (рівень доказовості С) [73] або теофіліну (рівень доказовості С) [74].

Сонячна КР

Сонячна КР характеризується появою пухирів у відповідь на вплив сонячного світла протягом декількох хвилин (див. табл. 1) [75, 76]. Діагноз ґрунтується на анамнезі та результатах провокаційних фототестувань.

Провокаційне тестування повинно бути виконано з використанням УФ-випромінювання і видимого світла. Перед проведенням фотопровокації слід уникати сонцезахисних засобів і світлочутливих препаратів. Для провокаційних проб використовуються сонячні симулятори з фільтрами (УФ типу А і В) або монохроматор (УФ-А і УФ-В, видиме світло). Провокаційні проби слід проводити на сидіннях окремо під дією УФ-А, широкосмугових УФ-В і у діапазоні видимого світла. УФ-А випромінювання використовується для проведення проб щодо невеликих ділянок шкіри з розрахунку 6 Дж/см² і УФ-В – з розрахунку 60 мДж/см². У хворих з негативною реакцією фоточутливість до видимого світла може бути перевірена за допомогою проєктора з відстані 10 см.

У пацієнтів із сонячною КР провокація призводить до швидкого виникнення реакції у вигляді КР на місці експозиції протягом 10 хв (див. рисунок). Випробування слід вважати позитивним, якщо на ділянці, що зазнала експозиції, виникають чітко видимі пухирі, які можна пропальпувати, та гіперемії. Пухирі, що виникають внаслідок дії провокувального чинника, асоціюються зі свербіжем і/або відчуттям печіння.

У пацієнтів з позитивною реакцією на провокаційний тест визначення порогу повинно бути виконано шляхом зміни дози випромінювання, наприклад, шляхом зміни часу експозиції від стандартного джерела світла. Визначення мінімальної дози випромінювання, що спричиняє розиток КР, допомагає визначити активність захворювання і оцінити відповідь на терапію.

Всі пацієнти з сонячною КР повинні уникати прямого сонячного світла, носити захисний одяг або використовувати сонцезахисні засоби захисту, особливо у тому випадку, якщо поріг знаходиться в ультрафіолетовій частині спектра, а також отримувати лікування неседативними H_1 -АГП (рівень доказовості А, найкраща практична рекомендація) [77]. Толерантність до УФ-променів може бути досягнута за рахунок десенсибілізації (рівень доказовості В) [78, 79]. Лише в деяких пацієнтів застосування омалізумабу (рівень доказовості С) [18, 76, 80, 81], внутрішньовенного імуноглобуліну (рівень доказовості В) [82–85], циклоспорину (рівень доказовості С) [86] було ефективним [84, 85, 87–90]. Згідно з даними досліджень, афамеланотид, аналог альфа-меланоцитстимулювального гормону (альфа-МСГ) і агоніст рецепторів до меланокортину, також запобігає розвитку симптомів сонячної КР (рівень доказовості В) [91].

Вібраційний ААН

Вібраційний ААН характеризується виникненням свербіжів і набряку протягом декількох хвилин на місці експозиції шкіри до дії вібрації (див. табл. 2) [92, 93]. У діагностичних цілях вібраційний ААН може бути відтворений за допомогою лабораторного вихрового мікшера. Передпліччя утримується на плоскій площині, встановленій на вихровому мікшері, який виконує від 780 [92] до 1 380 обертів за хвилину [94] протягом 5 хв. Ділянку експозиції необхідно оцінити на наявність набряку протягом 10 хв після тестування (див. рисунок). Вимірювання окружності плеча до і після проведення проби у трьох точках (зап'ястя, середина передпліччя і лікоть) допомагає визначити наявність набряку, спричиненого вібрацією.

Вібраційний ААН є дуже рідкісним захворюванням, тож жодної інформації щодо епідеміологічної ситуації немає. Доступні лише кілька тематичних звітів щодо лікування. Окрім уникнення впливу вібрації також було описано застосування H_1 -АГП як ефективного лікування (рівень доказовості С, найкраща практична рекомендація). У одному клінічному випадку лікування омалізумабом не було ефективним [95].

Холінергічна КР

Холінергічна КР характеризується свербіжем, почервонінням і утворенням папул внаслідок фізичних навантажень і пасивного зігрівання (наприклад, приймання гарячої ванни). У деяких пацієнтів емоційний стрес і вживання гарячої та гострої їжі або напоїв також можуть призводити до розвитку симптомів захворювання. Типова холінергічна КР виглядає як поява невеликих пухирів, що швидко минають, з вираженою гіперемією, які часто локалізуються на тулубі та кінцівках [96–101]. Як правило, шкірні симптоми тривають 15–60 хв. Також можуть виникати й інші симптоми, в тому числі ААН.

Холінергічну КР слід відрізнити від анафілаксії, що індукована лише фізичними навантаженнями, це різновид анафілактичних реакцій [102]. Виникнення таких реакцій може бути пов'язано з прийомом певних продуктів або наркотиків. При анафілаксії, що індукована фізичними навантаженнями, симптоми ураження шкіри зазвичай розпочинаються дистальним свербіжем (долоні, підошви, вуха) з наступною появою еритематозного або кропив'ячкового висипу з великими ділянками ураження шкіри. На противагу, холінергічна КР зазвичай починається з появи невеликих пухирів, які згодом минають.

Провокаційні проби повинні бути виконані, щоб підтвердити наявність холінергічної КР і виключити наявність анафілаксії, що індукована фізичними навантаженнями. Рекомендовано ретельно спостерігати за пацієнтами, у яких є проблеми з серцево-судинною системою. Попереднє обстеження пацієнтів повинно включати запис попередньо існуючих пошкоджень шкіри (наприклад, акне чи папул), які можуть ускладнювати оцінювання результатів, тому перед проведенням тестування слід позначити ручкою уже існуючі зміни шкіри, щоб ідентифікувати їх від нових утворень потім.

Помірні фізичні навантаження повинні відповідати віку та загальному стану пацієнта (наприклад, на біговій доріжці або велотренажері). Вправа повинна виконуватися до точки потовиділення і до 15 хв після появи симптомів. Носіння теплої одягу в теплому приміщенні сприяє провокаційним пробам. Тест визнають позитивним, якщо виконання вправ призводить до появи типових висипань протягом 10 хв. Якщо відповідь на провокаційне тестування з фізичним навантаженням є позитивною, рекомендовано проведення проби з пасивним нагріванням (принаймні через 24 год, при температурі ванни 42 °С до 15 хв, температура тіла повинна збільшитися на $\geq 1,0$ °С), для того щоб виключити анафілаксію, що індукована фізичними навантаженнями.

Нещодавно було опубліковано стандартизований протокол для діагностики та оцінки порогів дії тригера за допомогою пульс-контрольованої ергометрії [103]. Її проведення передбачає виконання вправ пацієнтом з контролем швидкості на велоергометрі залежно від пульсу, тобто пацієнт повинен прискорювати або сповільнювати швидкість обертання

педалей, щоб досягти збільшення частоти пульсу на 15 уд. за 1 хв кожні 5 хв до кінцевого максимального збільшення на 90 уд. за 1 хв, вище вихідного рівня проягом 30 хв. Час виникнення пухирів корелює з тяжкістю захворювання. Іншими словами, чим раніше з'являються пухирі, тим вища активність холінергічної КР.

Для пацієнтів з тяжкою холінергічно КР важливо запобігати перегріванню, але це практично неможливо, отже методом вибору є *симптоматичне лікування* неседативними H_1 -АГП (рівень доказовості А, найкраща практична рекомендація) [104, 105] і підвищення дози у пацієнтів, що не відповідають на попереднє лікування (рівень доказовості 0, найкраща практична рекомендація), що є ефективним у багатьох пацієнтів; існують також повідомлення про ефективність омалізумабу (рівень доказовості В, найкраща практична рекомендація) [106, 107], скополаміну бутилброміду (рівень доказовості С) [108], метантелінію броміду (рівень доказовості С) [109], комбінації пропранололу, АГП і монтелукасту (рівень доказовості С) [110], а також ін'єкції ботулінічного токсину (рівень доказовості С) [111].

Протоколи десенсибілізації включають регулярні фізичні навантаження (рівень доказовості В), також описані випадки лікування деяких пацієнтів аутологічним потом [112, 113]. Було повідомлено про ефективність застосування високих доз даназолу (600 мг в день), але його побічні ефекти обмежують використання в практиці (рівень доказовості А, не рекомендація) [114–116], і дозування має бути зменшене до мінімуму.

Аквагенна КР

Аквагенна КР є рідкісною формою ХІКР, при якій контакт з будь-яким джерелом води, незалежно від її температури, спричиняє появу пухирів. Через 30 хв після контакту з водою у пацієнтів розвиваються шкірні симптоми з елементами переважно розміром 1–2 мм. Більшість випадків є спорадичними, хоча відомі випадки сімейної захворюваності [117, 118]. Системні симптоми зустрічаються рідко, але були описані [119, 120]. Аквагенна КР іноді асоціюється з формами фізичної КР. Патогенез залишається неясним, однак існують деякі докази того, що вода виступає носієм епідермального антигену [121]. Цей стан слід диференціювати від аквагенного свербіжжю, холінергічної, холодової та теплової КР. Диференційну діагностику слід проводити до проведення тестування щодо аквагенної КР.

Для діагностики на тулуб пацієнта накладають компрес або рушник, змочений водою, температурою 35–37 °С або фізіологічним розчином. Компрес або рушник можна зняти через 40 хв або й раніше, якщо пацієнт повідомляє про виникнення свербіжжю чи появу перших пухирів на ділянках шкіри, що підлягали тестуванню. Проба позитивна, якщо КР розвивається в зоні контакту протягом 10 хв після зняття компресу/рушника.

АГП були описані як *ефективне лікування* в деяких пацієнтів (рівень доказовості С, найкраща практична рекомендація) [122, 123]. У інших пацієнтів було ефективним поєднання з УФ-терапією (рівень доказовості С) [124, 125]. Також було ефективне застосування спеціального захисного крему (рівень доказовості С) [126].

Контактна КР

Контактна КР характеризується розвитком елементів КР протягом декількох хвилин (як правило, 30 хв) після контакту з екзогенним агентом. Вона є одним зі шкірних проявів синдрому контактної КР, яка може проявлятися у вигляді контактних пухирів, системного залучення і навіть анафілаксії [127].

Контактна КР розподіляється на неімунну, імунну і невизначену контактну КР у випадку невідомого механізму розвитку захворювання. Неімунна контактна КР може розвинути при першому контакті з індукуючим чинником, таким як рослини (наприклад, кропива), тварини (медуза) або хімічні речовини (альдегід кориці) [128–132]. Неімунна контактна

КР строго обмежена ділянками шкіри, на яких індукуючий чинник вступив в контакт зі шкірою.

Імунна контактна КР, на відміну від неімунної, є IgE-опосередкованою реакцією на білки або гаптен-утворюючі молекули, реакція може поширитися за межі зони контакту у вигляді генералізованої КР і навіть спричинити розвиток системних реакцій [133–135]. Одним з найбільш поширених індукуючих агентів у відділенні інтенсивної терапії був латекс, але реакції на рослини або рослинні продукти, продукти тваринного походження, лікарські, косметичні засоби і хімічні речовини також досить часті. Імунна контактна КР, індукована харчовими продуктами або рослинами, призводить до розвитку ознак і симптомів в порожнині рота після їх споживання [136].

Після ретельного аналізу анамнезу має бути проведено *провокаційне тестування*, щоб підтвердити неімунну чи імунну контактну КР, використовують відкриті контрольовані аплікаційні проби, шкірне прик-тестування або закриті панч-тести протягом 20 хв. Провокаційні проби не потрібні, коли індукуючий агент є очевидним, наприклад, це може бути кропива або медуза. Діагностика імунної контактної КР повинна бути завершена шляхом визначення конкретних IgE, якщо таке дослідження є можливим.

У багатьох випадках можливо уникнути індукуючих агентів, АГП можуть допомогти запобігти виникненню або зменшити вираженість симптомів контактної КР. Професійна імунна контактна КР повинна лікуватися як і інші професійні захворювання шкіри шляхом усунення алергену з робочого середовища, а також застосування інших заходів, спрямованих на зниження впливу алергену [137, 138].

Проблеми, які потребують подальших досліджень

Подальшого вивчення та дослідження потребують наступні питання:

- основні причини ХІКР, окрім контактної КР, залишаються невідомими. Необхідні подальші дослідження, які б допомогли краще охарактеризувати етіологію та патогенез ХІКР;
- поширеність і захворюваність на ХІКР повинна бути досліджена, оскільки регіональні географічні відмінності є очікуваними, тож на це повинні бути спрямовані глобальні зусилля;
- незважаючи на останні вдосконалення діагностичних засобів і протоколів тестування для деяких ХІКР, наприклад, холінергічної КР [103], подальші зусилля необхідні для стандартизації та узгодження протоколів тестування, а також для розробки більш ефективних інструментів для виконання тестування порогових рівнів усіх типів ХІКР;
- на даний момент відбувається розроблення специфічних інструментів для оцінювання якості життя пацієнтів, що страждають на холодову КР, симптоматичний дермографізм і холінергічну КР, але не існує інструментів для інших ХІКР, вони повинні бути розроблені.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд M. Magerl, S. Altrichter, E. Borzova et al. «The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision» підготувала Христина Ключківська.

Повну версію дивіться на сайті www.onlinelibrary.wiley.com