

КРОПИВ'ЯНКА У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ І ПІДБОРУ ТЕРАПІЇ

Кропив'янка – поліетіологічне захворювання з різними варіантами патогенезу, типовими проявами у вигляді уртикарій, що може супроводжуватись ангіонабряком.

Поширеність кропив'янки серед дитячого населення коливається від 2,1% до 6,7%, хронічні форми кропив'янки у дітей становлять близько 0,1-3%. У віці від 2 до 12 років переважають гострі форми кропив'янки, у пубертатному періоді – хронічні. Кропив'янка/ангіонабряк є поширеними захворюваннями в усьому світі, а 15-25% населення перенесли хоча б один епізод за життя [1].

Виникнення кропив'янки/ангіонабряку пов'язане зі статтю, належністю до раси, віком пацієнта, сезоном року та географічним положенням. Гострі епізоди кропив'янки частіше пов'язані з реакцією на медикаменти (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати, опіати, барбітурати, амфетаміни, атропін, інсулін, рентгенконтрастні засоби та ін.), укуси та жаління комах (бджіл, ос, павуків, бліх та ін.), харчові продукти та харчові домішки (сульфіти, саліцилати, барвники, стабілізатори смаку), інфекційні агенти, фізичні фактори, психогенні чинники, супутні соматичні захворювання [2].

Типові особливості пухирів: центральний набряк, оточений рефрактерною еритемою, супроводжується свербіжем, іноді відчуттям печіння. Шкіра повертається до звичайного стану протягом 30 хвилин-36 годин. Морфологічною основою пухиря є локалізований набряк сосочкового шару дерми чи поверхневих шарів підслизової оболонки. Ангіонабряк виникає раптово, має еритематозне або тілесне забарвлення, частіше болючий, аніж сверблячий. Патологічний процес уражає глибокі шари дерми підшкірної жирової клітковини або слизових оболонок. Зникає повільніше, ніж пухирі. Механізм набряку пов'язаний із порушенням проникності та розширення великих за калібром судин, які належать до глибоких судинних сплетінь шкіри та слизової оболонки, тому у пацієнтів з ангіонабряком відсутні скарги на свербіж, але є відчуття «тиску» [3].

Тканинні базофіли (опасисті клітини) - основні ефекторні клітини, які беруть участь у патогенезі різних форм кропив'янки й ангіонабряку. Згідно сучасного погляду, запалення формується за рахунок дегрануляції цих клітин і

вивільнення великого вмісту медіаторів (гістаміну, лейкотрієнів, цитокінів, хемокінів), що призводить до зміни проникності судин, стимуляції молекул адгезії на ендотеліальних клітинах з наступним склеюванням лейкоцитів крові, хемотаксисом і трансендотеліальною міграцією нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, невеликої кількості базофілів, а також Т-лімфоцитів популяції CD-4+ підкласу Т-хелперів 2 типу (Th-2). Дегрануляція опасистих клітин і активація клітин ендотелію формує запалення у разі автоімунної кропив'янки. Але й інші механізми розглядаються як ініціатори запалення при різних видах кропив'янки. Активація комплекменту та вивільнення анафілатоксину C5a призводить до посилення викиду гістаміну опасистими клітинами та залучення до вогнища запалення нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, для яких C5a є хемоаттрактантом. Досі невідомо, які хемокіни виділяються у разі хронічної кропив'янки. Викликає великий інтерес активація зовнішнього каскаду коагуляції, яка залежить від тканинного фактору, активації протромбіну. У формуванні запалення особливу роль відіграє брадикінін, який активує ендотеліальні клітини, що призводить до розширення судин, збільшення їх проникності, вивільнення оксиду азоту та мобілізації арахідонової кислоти. Кініни стимулюють сенсорні нерви з розвитком дизестезії за типом печії. Таким чином, клінічні симптоми запалення можуть виникати і за рахунок дії брадикініну [4].

Кропив'янка/ангіонабряк вважаються гострими станами у разі наявності висипки терміном до 6 тижнів і хронічними, якщо елементи персистують більше 6 тижнів. Кропив'янку називають індукованою, коли відомі фактори, що спричиняють розвиток захворювання. Коли відсутній специфічний провокаційний фактор, кропив'янка вважається спонтанною

(в минулому - ідіопатичною). Хронічну кропив'янку/ангіонабряк у 45% пацієнтів слід розглядати як автоімунне захворювання, зумовлене IgG-автоантитілами, але пов'язане безпосередньо з IgE або високоафінним рецептором IgE. Іноді у пацієнта відсутні елементи кропив'янки, є лише ангіонабряк, що виникає як результат порушення метаболізму брадикініну (збільшення його синтезу або сповільнення розпаду). Кропив'янку й ангіонабряк, які зумовлені відомими зовнішніми чинниками (тиснення, холод, тепло, фізичні вправи, вібрація або інсоляція), називають фізичними.

Шкала активності кропив'янки враховує чисельність та інтенсивність пухирів і свербіж (Таблиця 1). Використовуючи цю шкалу, практичний лікар може оцінити тяжкість проявів і зорієнтуватися, де хворий повинен лікуватися (амбулаторно чи стаціонарно).

Клінічні прояви

У разі гострої кропив'янки (urticaria acuta) виникають пухирі, які супроводжуються свербіжем, рідше печією. Ці симптоми підсилюються від теплої одягу, душу, в теплій постелі. Свербіж передуює появі пухирів. Висип не має чіткої локалізації, але частіше з'являється на шкірі тулуба, кінцівок (у тому числі – долоні та стопи). Кількість елементів варіює від одиноких до чисельних, а іноді зливних (urticaria confluens), особливо у ділянці сідниць, попереку, плеча, стегна. Пухирі мають тенденцію до злиття, можуть бути округлої, овальної чи кільцеподібної форми. Забарвлення їх спочатку блідо-рожеве, але за наростання набряку стає білим. При покращанні стану пацієнта набряк зменшується, а колір пухирів стає рожевим. З часом вони зникають без сліду. Іноді кропив'янку супроводжують лихоманка, біль голови, озноб, біль у суглобах. Ангіонабряк частіше виникає на лиці

Таблиця 1. Шкала оцінки активності кропив'янки - UAS7

ОЦІНКА	ПУХИРИ	СВЕРБІЖ
0	Відсутні	Відсутній
1	Незначно виражені (менше 20 пухирів/24год)	Незначно виражений(не завдає клопоту)
2	Помірно виражені (20-50 пухирів/24год)	Помірно виражений (завдає клопоту, але не перешкоджає помірній щоденній активності або сну)
3	Значно виражені, інтенсивні (більше ніж 50 пухирів/24год)	Інтенсивний (виражений свербіж, який завдає багато незручностей і перешкоджає нормальній щоденній активності та сну)

(губи, периорбітальні зони, щоки), але в деяких випадках захоплює язик, глотку та гортань. Колір шкіри блідий, набряк щільний, під час натискання не виникає втисненя, відсутній свербіж. У більшості випадків набряк асиметричний [5]. Гостра кропив'янка/ангіонабряк мають самообмежувальний характер і не потребують детального обстеження, окрім загального аналізу крові, сечі та дослідження калу на найпростіші та гельмінти. Анафілаксія являє собою реакції 1-го типу (IgE-опосередковані) і є результатом зв'язування антигену з клітинно-поверхневим IgE на високоафінних IgE-рецепторах опасистих клітин, циркулюючих базофілах або на тих і інших, що призводить до вивільнення медіаторів: гістаміну, триптази, лейкотрієнів, простагландинів, цитокінів, факторів активації тромбоцитів. Ці медіатори спричиняють виникнення симптомів анафілаксії від тяжких до найтяжчих. Через декілька годин після початкової реакції залучаються інші запальні клітини, такі як еозинофіли, моноцити, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити та їх медіатори. Залучення цих клітин призводить до більш стійких і хронічних симптомів.

У дітей вірусні інфекції є причиною більшості епізодів гострої кропив'янки. Іноді симптоми кропив'янки передують розгорнутій клініці вірусних гепатитів, мононуклеозу, які супроводжуються лихоманкою, артралгіями.

Хронічна спонтанна кропив'янка (причина невідома) часто зустрічається в практиці лікаря, іноді її зв'язують із супутніми захворюваннями, але такий зв'язок не завжди підтверджується. Хронічну кропив'янку й ангіонабряк, які індуковані зовнішніми чинниками, називають фізичними (Таблиця 2) [6].

Дермографізм (писати на шкірі) найчастіше зустрічається в практиці лікаря. Його легко діагностувати шляхом подряпування шкіри тупим предметом, після чого з'являється уртикарна реакція. Припускають, що травма механічно індукує IgE-опосередковану відповідь за рахунок вивільнення гістаміну з опасистих клітин.

Холінергічна кропив'янка супроводжується появою пухирів, оточених еритемою після підвищення температури тіла у підлітків та емоційних осіб. Прово-

каційними факторами можуть бути: висока температура зовнішнього середовища, прийняття гарячих їжі, ванн і душі, фізичне й емоційне навантаження. Відсутність симптомів з боку дихальної системи відрізняє холінергічну кропив'янку від анафілаксії у разі фізичного навантаження. За механізмом дії холінергічна кропив'янка пов'язана з виділенням великої кількості ацетилхоліну, який викликає реакцію, подібну до дії гістаміну.

Сонячна кропив'янка (*urticaria solaris*) виникає за рахунок чутливості шкіри пацієнта до сонячних проміннів. Іноді це може супроводжуватися болем голови, запамороченням, нудотою, свистячим диханням. Пухирі виникають на шкірі лица, шиї, у ділянці «декольте», кінцівок під час першої інсоляції, але під кінець літа прояви стають слабкіші чи повністю зникають. При дослідженні можливо діагностувати хвороби печінки, порушення порфіринового обміну.

Холодова кропив'янка (*urticaria ex frigore*). Пухирі з'являються на холоді, під час купання у холодній воді, навіть використання холодних напоїв, можливі тяжкі реакції у разі занурення у холодну воду, плавання. У патогенезі велику роль відіграють кріоглобуліни, які викликають дегрануляцію опасистих клітин і базофілів. Такі пацієнти не повинні плавати поодинокі, мають уникати впливу холоду і мати с собою автоінжектор з адреналіном. Холодова кропив'янка може бути спадковою (сімейна холодова кропив'янка) і набутою.

Кропив'янка від тиску. Розвиток уртикарій у цьому випадку пов'язаний із дією простагландинів, кінінів, гістаміну і IL-6. Епізоди кропив'янки, глибинні набряки шкіри виникають унаслідок тривалого тиску після сидіння на стільці, під складками тісного одягу і ременем, на ступнях після бігу, на кистях після ручної праці і можуть супроводжуватися лихоманкою, ознобом, артралгіями, болем у м'язах, лейкоцитозом, прискороною ШОЕ.

Вібраційна кропив'янка (ангіонабряк) – форма ангіонабряку (частіше, ніж кропив'янки), яка виникає у відповідь на дію вібрації (хропіння, їзда на велосипеді, дія стоматологічного бура, перфоратора та ін.). Провокаційні проби відображено в таблиці 3.

Спонтанна кропив'янка.

До 50%-80% випадків хронічної кропив'янки є спонтанними. Перші повідомлення про спонтанну кропив'янку опубліковані майже 70 років тому. На сьогодні досягнуто значного прогресу у розумінні механізмів розвитку хвороби, розроблені стандарти лікування, але ця патологія все ще залишається *terra incognita* сучасної алергології. Це той різновид кропив'янки, коли ми призначаємо максимальну кількість обстежень, а стандартна терапія є ефективною не у всіх випадках. Завдяки дослідженням вчених усього світу було визначено прогностичні фактори важкого і тривалого перебігу захворювання: супутній ангіонабряк, важкі загострення кропив'янки (на підставі оцінки за шкалою UAS7), наявність автореактивності та комбінація спонтанної кропив'янки із дією фізичних чинників. За даними Maurer 2013 р., до 40% спонтанної кропив'янки супроводжується розвитком ангіонабряку [7].

У структурі спонтанних кропив'янок 30-50% випадків є автоімунними. Найчастіше у дітей діагностують патологію щитоподібної залози та целіакію. Крім того, близько 1% випадків асоційовані з цукровим діабетом 1-го типу, ревматоїдним (ідіопатичним) артритом, вітиліго, гемолітичною анемією. Тому діагностичний алгоритм полягає у зборі анамнезу із включенням питань щодо цих захворювань і лабораторних/інструментальних досліджень. Виходячи з патогенезу автоімунної кропив'янки, необхідно проводити серологічні (визначення рівнів антитіл класу IgG проти високоафінного рецептора до IgE (FcεR1α) (тип II) або анти IgE-антитіл (тип I), тест активації базофілів та *in vivo* тести (з аутологічною сироваткою і аутологічною плазмою). Ці дослідження не є взаємозамінними, оскільки визначають різні патогенетичні механізми і по можливості мають бути проведені у повному обсязі. На жаль, сьогодні визначення антитіл не є можливим для рутинної практики, навіть на комерційній основі. А ось проведення тестів активації базофілів і внутрішньошкірних проб із власною сироваткою або плазмою є доступним та доволі простим у виконанні [8,9]. Необхідно пам'ятати, що отримання негативного результату тестів з аутологічною сироваткою (або плазмою) не виключає діагноз автоімунної кропив'янки. Тому обов'язковим є визначення анти-тироїдних (антимікросомальні, до тиреоглобуліну та тиреопероксидази) антитіл пацієнтам зі спонтанною кропив'янкою, враховуючи, що 57,4% пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою мають автоімунне захворювання щитоподібної залози та, по можливості, слід провести диференціальну діагностику з іншими автоімунними захворюваннями й автозпальними синдромами [10]. Перелік цих захворювань приводимо у таблиці 4.

Таблиця 2. Класифікація хронічної кропив'янки

ХРОНІЧНА СПОНТАННА КРОПИВ'ЯНКА	ХРОНІЧНА ІНДУКОВАНА КРОПИВ'ЯНКА
Спонтанне виникнення пухирів та/або ангіонабряку тривалістю понад 6 тижнів, що спричинено невідомими чинниками	Симптоматичний дермографізм Холодова кропив'янка Кропив'янка сповільненого типу від тиску Сонячна кропив'янка Теплова кропив'янка Вібраційний АНН Холінергічна кропив'янка Контактна кропив'янка Аквагенна кропив'янка

Таблиця 3. Провокаційні проби у разі фізичної кропив'янки.

Тип кропив'янки	Тригер	Обладнання	Методика
Симптоматичний дермографізм	тертя, дряпання або очищення шкіри	Гладенький тупий предмет (закрита кулькова ручка, дерев'яний шпатель) Калібрований дермографометр Тестер дермографізму FricTest	Тримати перпендикулярно до шкіри та здійснити легке натискування Є можливість регуляції тиску Прилад поміщають вертикально таким чином, щоб кінчики торкалися шкіри, а потім один раз проводять по всій ширині на внутрішній поверхні передпліччя уздовж близько 60 мм
Відтермінована кропив'янка від тиску	Тривала статична дія тиску (упродовж 15 хвилин)	Гирки (важки), закріплені на ремені Калібрований дермографометр Бруси різних діаметрів і ваги	Перевісити через плече на 15 хвилин Прикладання пристрою з тиском 100 г/мм ² перпендикулярно на ділянку спини Використання брусків різного діаметра та ваги на різний час.
Холодова	Низькі температури (4-26°C)	Кубик льоду Вимірювальна система TempTest(4-44 °C) Холодна вода у ванній, термометр для води	Контакт зі шкірою передпліччя впродовж 5 хвилин Занурення окремих частин тіла (рука, нога). Може спричинити розвиток анафілаксії Визначення порогових рівнів часу дії та температури
Теплова	Високі температури близько 44°C (в деяких випадках значення може бути вищим)	Вимірювальна система TempTest Металеві/скляні циліндри з водою різної температури Занурення у теплу воду	Прикладання до шкіри передпліччя впродовж 5 хвилин Визначення порогових рівнів температури
Вібраційна	Вібрація	Лабораторний вихровий мікшер	Деякі хвилини після вібрації, вимірюють окружність передпліччя до і після провокації
Сонячна	Сонячне випромінювання (УФА, УФВ, видиме світло)	Сонячні симулятори з фільтрами променів або монохроматор (УФА, УФВ та видиме світло)	Місце проведення – сідниці або верхня частина спини, уникаючи зони біля хребта на 3-5 см
Аквагенна	Вода будь-якої температури	Рушник, змочений водою температурою 35-37°C	Рушник накладають на 30-40 хвилин або менше за появи симптомів
Холінергічна	Підвищена температура тіла ацетилхолініт (внаслідок пасивного зігрівання, фізичного навантаження; емоції, гарячі їжа та напої, спеції)	Велоергометр Ванна з гарячою водою 42°C	Тест пульс-контрольованої велоергометрії Проба з пасивним нагріванням
Контактна	Будь-яка речовина, що контактує зі шкірою	Матеріали для прик- та патч-тестування	Аплікаційні проби на 20 хвилин, прик-тестування

Таблиця 4. Автозапальні захворювання, асоційовані з хронічною кропив'янкою (згідно з EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline 2017 p.).

Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (сімейний холодовий автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла-Уельса (MWS), мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), синдром гіперімунноглобулінемії D(HIDS), періодичний синдром, асоційований з α-рецептором фактору некрозу пухлин (TRAPS))
Синдром Шнітцлера
Синдром Уельса
Синдром Глейха
Ювенільний ідіопатичний артрит

Наступним кроком у діагностиці причин хронічної спонтанної кропив'янки є визначення ролі інфекції. Роль інфекційних факторів не до кінця вивчена і є предметом подальших наукових досліджень, що заявлені EAACI/ GA²LEN. У дітей це особливо актуально, оскільки саме в дитинстві людина знайомиться з більшістю інфекційних агентів. Але частота та значущість тієї чи іншої інфекції значно варіюють в залежності від географії та особливостей харчування пацієнта. Так, один із гельмінтів *Anisakis simplex* є причиною рецидивного перебігу кропив'янки у тих пацієнтів, що споживають морську рибу у сирому вигляді [11,12]. Загалом, чинниками можуть бути найпростіші,

гельмінти, бактерії, віруси чи гриби. На сьогодні у світі ідентифіковано близько 400 видів гельмінтів, що можуть уражати людину. Серед усіх гельмінтозів, зареєстрованих в Україні у 2011р., 90% зустрічаємо у педіатричній практиці. Звісно, що наявність не всіх із них ми можемо зафіксувати об'єктивними методами, доступними сучасній медицині. Тому важливо знати особливості клінічної картини, яка може спостерігатися у разі гельмінтозу. І врешті - решт, терапія *ex juvantibus* має право на існування: якщо після ерадикаційного лікування висип не має рецидиву, з високою вірогідністю можна говорити про те, що пацієнт був інфікований [13]. Серед бактеріальних агентів найбільш вивченою є *Helicobacter pylori*, участь інших не доведена у добре організованих дослідженнях, але зустрічаються описання клінічних випадків, у яких доведена ефективність ерадикаційної терапії. Наприклад, у пацієнтів із наявними ознаками тонзиллярної інфекції призначення антибактеріальної терапії або тонзилектомія призводили до зникнення епізодів кропив'янки. Серед вірусів найбільше значення мають віруси групи герпесу (Епштейна-Барр віруси, герпес 6-го типу), віруси гепатитів В і С,

парвовірус В19, норовірус. Є поодинокі дослідження у дорослих пацієнтів із хронічною кропив'янкою та поверхневою дерматофітією, у яких поліпшення перебігу відбулося після курсу протимікробних препаратів [14]. Тому питання щодо супутніх інфекцій мають бути з'ясовані під час огляду пацієнта, після цього можливе призначення специфічної діагностики. Для кращого уявлення про них ми згрупували літературні дані у таблицю (таблиця 5).

Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика проводиться залежно від ситуації, яку ми маємо у пацієнта. У разі гострої кропив'янки та ангіонабряку, окрім загальноклінічних аналізів, додаткових обстежень не проводять. Винятком є анафілаксія, при якій інформативним може бути визначення триптази в момент епізоду (від'ємний результат не виключає анафілаксії), через 2 та 24 години після появи симптомів, загального та специфічних IgE. У разі хронічної кропив'янки обстеження потребує виключити багато причин, які було оговорено. Якщо кропив'янка індукована, проводимо провокаційні тести, наведені у таблиці 3.

Лікування

Важливо в лікуванні як гострої, так і хронічної кропив'янки уникати провокаційні чинники. Притримуватися гіпоалергенної, індивідуальної дієтотерапії.

Полегшує перебіг захворювання використання антигістамінних препаратів 2 покоління у терапевтичному віковому дозуванні: дезлоратадин (з 6 міс), левоцетиризин (з 6 міс), біластин (з 12 років) - протягом 2-4 тижнів. За відсутності ефекту – дозу препарату збільшуємо у 4 рази, пацієнт приймає її однократно впродовж 2-4 тижнів. Виняткове значення у лікуванні кропив'янки має безперервний прийом H1-антигістамінних препаратів (доступні наукові дані, що до тривалого прийому цих препаратів). Але інші медіатори мастоцитів теж беруть участь у формуванні запалення; крім того, можлива участь еозинофілів, базофілів, лімфоцитів. Симптоми, пов'язані з дією цитокінів, лейкотрієнів, фактору активації тромбоцитів, повністю зникають під дією короткотривалого призначення глюкокортикостероїдів і можуть бути рефрактерними до антигістамінних препаратів. Це слід віднести як до гострих, так і до хронічних форм кропив'янки. Використання антигістамінних препаратів у терапевтичній віковій дозі належить до першого кроку, а у підвищених дозах - до другого кроку лікування [14,15].

Таким чином, діагностика та лікування кропив'янки в педіатричній практиці потребують дуже кропіткого збору анамнезу та виважених рішень щодо медикаментозного впливу.

Список використаних джерел знаходиться в редакції.

Таблиця 5. Можливі інфекційні чинники хронічної кропив'янки, роль яких описано в літературі

Різновид патогена	Представники
Гельмінти	
Нематоди (круглі черви/хробаки)	Аскариди, токсокари, гострики, анкілостоми, трихінели
Цестоди (стрічкові)	Бичачий, свинячий ціп'яки, ехінокок, альвеокок
Трематоди (смоктальники)	Котячий сисун, гігантський сисун, печінковий сисун
Найпростіші	
	Лямблії
	Токсоплазми
	Бластоцисти
	Амеби
Бактерії	
Грам+	Стрептококи, стафілококи
Грам-	Хламідії, <i>Escherichia coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , мікоплазми, ерсинії
Віруси	
Герпес-віруси	Епштейна-Барр вірус, вірус герпесу 6-го типу
	Віруси гепатитів В, С
	Парвовірус В19, норовірус
Гриби	
Дерматофіти	<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Malassezia furfur</i>