

ХРОНИЧНА УРТИКАРИЯ

ОТ ДИАГНОЗАТА ДО КОНТРОЛА



г-р Елена Петкова

Клиника по
алергология, УМБАЛ
„Александровска“,
МУ-София

УРТИКАРИЯТА Е ЧЕСТО СРЕЩАНО МАСТОЦИТ-ЗАВИСИМО ЗАБОЛЯВАНЕ, което се характеризира с появата на уртики, ангиоедем или и двете. Заболеваемостта от остра уртикария е приблизително 20%. Хроничната спонтанна или индуцируема уртикария е инвалидизираща, влошава качеството на живот и влияе на представянето на работното място и в училище. Периодично актуализираните международни препоръки за уртикария отразяват новостите по отношение на определението и класификацията на уртикарията и представят създадените от експертите в областта и основани на доказателства диагностични и терапевтични подходи при различните подтипове уртикария.

Уртикарията се характеризира с поява на обрив – папули (уртики), ангиоедем или и двете^[1]. Обривът при пациентите с уртикария има три типични характеристики – централен оток с променлив размер, който е почти винаги заобиколен от рефлекторен еритем; чувствителност за сърбеж или понякога парене; и преходен характер, като кожата възстановява нормалния си вид обикновено в рамките на 30 минути до 24 часа. Ангиоедемът при уртикария се характеризира с внезапен, надигнат еритематозен или с цвѐта на кожата оток на долната част на дермата и подкожието или лигавиците, на-

личие по-скоро на болка, отколкото на сърбеж и по-бавно обратно развитие в сравнение с уртиките (може да отнеме до 72 ч.).

Според продължителността на симптомите уртикарията се класифицира като остра (≤ 6 седмици) или хронична (>6 седмици)^[2]. Според идентифицирането на провокиращи фактори уртикарията се класифицира като спонтанна (без специфичен провокиращ фактор) или индуцируема (специфичен провокиращ фактор). Хроничната спонтанна уртикария (ХСУ) се определя от спонтанна поява на уртики в резултат на известни или неизвестни причини. Индуцируемата уртикария се свързва с определени специфични физически стимули или фактори от околната среда и включва: симптоматичен дермографизъм, студова уртикария, уртикария от забавен тип след натиск, слънчева уртикария, топлинна уртикария, вибрационен ангиоедем, холинергична уртикария, контактна уртикария, аквагенна уртикария. Допълнително, един пациент може да има едновременно два или повече различни подвида уртикария, които да отговорят независимо един от друг на лечението.

Диагнозата уртикария се поставя предимно въз основа на клиничните прояви и задълбочената анамнеза на пациента (Табл. 1).

При острата уртикария обикновено не е необходимо провеждането

на диагностични изследвания, тъй като тя най-често е самоограничаващо се състояние. Единственото изключение е при съмнение за остра уртикария в резултат на хранителна алергия от тип I при сенситизирани пациенти или при наличие на данни за други етиологични фактори като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В тези случаи провеждането на алергологично тестване, както и обучението на пациентите, могат да бъдат от полза за предотвратяване на повторна експозиция на съответните провокиращи фактори.

При ХСУ диагностичният процес има седем основни цели (Табл. 2).

Диференциална кръвна картина, CRP/CYE; IgG-anti-TPO, общ IgE

Потвърждаване на диагнозата ХУ и изключване на диференциални диагнози. Не се препоръчва провеждането на разширени изследвания. Основните изследвания включват диференциална кръвна картина (ДКК), CRP и/или CYE и в специализираните центрове – изследване на общи IgE и IgG анти-TPO и други биомаркери при необходимост. Извършване на допълнителни диагностични процедури се препоръчва въз основа на данни от анамнезата и физикал-

Ключови гуми:

хронична уртикария, диагностичен алгоритъм, терапевтичен подход

таблица 1

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДИАГНОСТИЧНИ ТЕСТОВЕ ПРИ РАЗЛИЧНИТЕ ПОДТИПОВЕ УРТИКАРИЯ

Вид	Подвид	Рутинни диагностични процедури	Разширени диагностични процедури (според анамнезата) За идентифициране на подлежащите причини или тригериращи фактори и за изключване на възможни диференциални диагнози при наличие на показания
Спонтанна уртикария	Остра спонтанна уртикария	Няма	Няма
	ХСУ	Диференциална кръвна картина. СУЕ и/или CRP IgG анти-ТРО и общи IgE	Избягване на предполагаемите тригери (напр. лекарства); Провеждане на диагностични изследвания за (в произволен ред): инфекциозни заболявания (напр. <i>Helicobacter pylori</i>); функционални автоантитела (напр. автоложен кожен серумен тест); нарушения на щитовидната жлеза (хормони на щитовидната жлеза и автоантитела); алергия (кожни тестове и/или тест за избягване на контакт с алергена, напр. елиминационна диета); съпътстваща хронична индуцируема уртикария (ХИУ); тежки системни заболявания (напр. триптаза); други (напр. кожна биопсия на лезия)
Индуцируема уртикария	Студова уртикария	Студова провокация и определяне на праг	Диференциална кръвна картина и СУЕ или CRP, изключване на други заболявания, особено инфекции
	Уртикария от забавен тип след натиск	Тест с натиск и определяне на праг	Няма
	Топлинна уртикария	Топлинна провокация и определяне на праг	Няма
	Слънчева уртикария	UV и видими лъчи с различна дължина на вълната и определяне на праг	Изключване на други светлинно индуцирани дерматози
	Симптоматичен дермографизъм	Провокация на дермографизъм и определяне на праг	Диференциална кръвна картина и СУЕ или CRP
	Вибрационен ангиоедем	Тест с вибрация, напр. с Vortex	Няма
	Аквагенна уртикария	Провокационен тест	Няма
	Холинергична уртикария	Провокационен тест и определяне на праг	Няма
	Контактна уртикария	Провокационен тест	Няма

ния преглед на пациента, особено при пациенти с продължително и/или неконтролирано заболяване. За диагностициране и измерване на прага при хронична индуцируема уртикария се препоръчва провеждане на провокационни тестове.

Идентифициране на подлежащите **етиологични причини**. Причините за ХСУ включват аутоимунитет тип I (автоалергична ХСУ с IgE аутоантитела срещу собствени антигени) и аутоимунитет тип IIb (с насочени към мастоцитите активиращи аутоантитела) и към тях могат да насочат резултатите от проведените ДКК, CRP и/или СУЕ, както и общи IgE и IgG анти-ТРО и съотношението между тях. При ХСУ поради неизвестна причина все още не са открити конкретните механизми на мастоцитната дегрануация. Други подлежащи причини включват активно заболяване на щитовидната жлеза, инфекции, възпалителни процеси, храни и лекарства, но те могат да бъдат както причина, така и само агравирещ фактор. Поради това не се препоръчва провеждане на интензивни и скъпи скринингови програми за търсене на причините за уртикария.

Идентифициране на състояния, които могат да модифицират активността на заболяването. Информация за състоянията, които променят активността и факторите, които водят до изостряне на ХСУ, като лекарства, храни, стрес и инфекции, се получава от анамнеза на пациентите и може да помогне за оценката и профилактиката на екзацербациите на ХСУ.

Идентифициране на съпътстващите заболявания и последиците от ХСУ. Най-честите съпътстващи заболявания на ХСУ са индуцируема

уртикария, аутоимунни заболявания и алергии, а психичните разстройства, като депресия и тревожност, сексуална дисфункция и нарушение на съня, са често срещани последици. Данните от анамнеза, физикалният преглед и резултатите от базовите изследвания могат да насочат към наличието им и необходимостта от допълнителна таргетна диагностика.

Идентифициране на предикторите за хода на заболяването и отговора на лечението. Съпътстваща индуцируема уртикария, висока активност на заболяването, повишен CRP и/или наличие на ангиоедем, насочват към по-голяма продължителност на ХСУ и лош отговор на лечението с антихистамини (АХ)^[3].

Оценка на активността, въздействието върху пациента и контрола на заболяването. Пациентите трябва да бъдат оценявани за активност на заболяването, въздействие и контрол при първото и всяко последващо посещение чрез валидирани въпросници за резултатите, докладвани от пациентите (PRO), като въпросник за активността (за 7 дни), за контрола на заболяването, за качеството на живот (UAS, UAS7, UCT, CU-Q2oL и др.).

Принципи на лечение

Терапевтичната цел при уртикария е да се лекува заболяването до изчезването му възможно най-ефективно и безопасно, като се цели пълен контрол (UAS7=0) и нормализиране на качеството на живот.

Терапевтичният подход включва:

- Идентифициране и елиминиране

на подлежащите причини. Елиминирането на подлежащите причини е възможно само след поставяне на точна диагноза и включва избягване на прием на медикаменти при съмнение за връзка на някои медикаменти с появата на уртикарията (напр. НСПВС); избягване на експозицията на физикални стимули; ерадикация на инфекциозните агенти и лечение на възпалителните процеси; намаляване на физическия и емоционалния стрес; намаляване на нивата на функционалните аутоантитела; диета.

- Избягване на провокиращите фактори, намаляване на активността на заболяването.
- Индуциране на толеранс, намаляване на активността на заболяването, напр. при студова, холинергична и соларна уртикария. Индуцираният толеранс трае само няколко дни и е необходима постоянна ежедневна експозиция на праговите нива на стимула.
- Фармакотерапия за предотвратяване на освобождаването и/или ефектите на мастоцитните медиатори, намаляване на активността на заболяването (Фиг. 1).

Лечението трябва да следва основния принцип – да се използва толкова, колкото е необходимо и възможно най-малко, като се има предвид, че активността на заболяването може да варира. Това предполага увеличаване или намаляване на терапията в зависимост от хода на заболяването.

H1-антихистамини^[4]

- H1-антихистамините от второ

таблица 2

ЦЕЛИ НА ДИАГНОСТИЧНИТЕ ПРОЦЕДУРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХСУ

Какво да се провежда при всеки пациент с ХСУ?

Анамнеза	Физикален преглед	Основни изследвания	УСТ (тест за контрол)
Confirm (потвърди) – Изключване на диференциални диагнози			
Cause (причина) – Търсене на данни за аутоимунна (аутоалергична) ХСУ тип I; аутоимунна ХСУ тип Iib			
Cofactors (кофактори) – Идентифициране на потенциални тригери и агравиратори фактори			
Comorbidities – Например изследване за ХИУ, аутоимунитет, психично здраве (съпътстващи заболявания)			
Consequences (последствици) – Например идентифициране на проблеми със съня, стрес, сексуално здраве, работа, социално представяне			
Components (компоненти) – Оценка на потенциални биомаркери или предиктори на отговора на лечението			
Course (ход) – Мониторинг на активността, въздействието и контрола на ХСУ			

поколение В стандартна доза се препоръчват като лечение от първа линия за всички видове уртикария.

- Препоръчва се повишаване на дозата на H1-антихистамините от второ поколение до четири пъти като лечение от втора линия при пациентите с ХУ, които не се повлияват от стандартната доза преди да се обмислят други лечения.
- Не се препоръчва по-високо от четирикратно повишаване на стандартната доза на H1-антихистамина при ХУ поради липса на добавен ефект.
- Препоръчва се H1-антихистамините от второ поколение да се приемат редовно.
- Не се препоръчва да се използват едновременно комбинации от различни H1-антихистамини.

Основните цели на терапиите за постигане на симптоматично облекчение е да се намали ефектът на мастоцитните медиатори като хистамин, тромбоцит-активиращ фактор (PAF) и др. върху таргетните органи. Много от симптомите на уртикарията се медируют пре-

димно от действието на хистамина върху H1-рецепторите, разположени върху ендотелните клетки (папули) и върху сензорните нерви (неврогенен тласък и сърбеж). По този начин, непрекъснатото лечение с H1-антихистамини е изключително важно при лечението на уртикария (има налични данни за безопасност при непрекъсната употреба за период от няколко години).

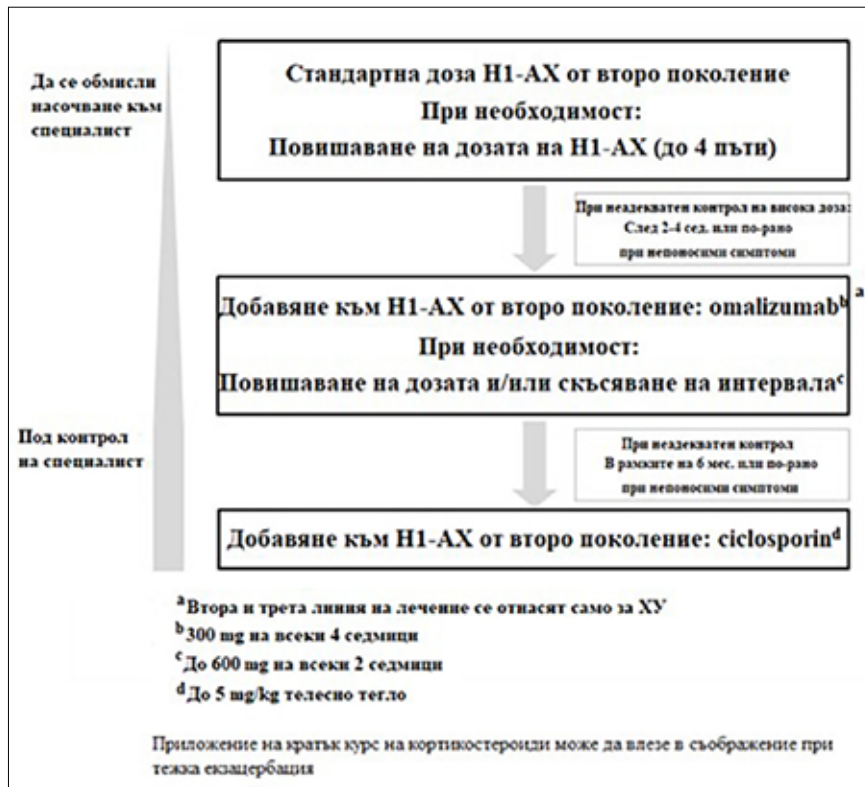
Непрекъснатата употреба на H1-антихистамини при ХУ се подкрепя не само от резултатите от клиничните изпитвания, но и от механизма им на действие като обратни агонисти, с преференциален афинитет към неактивното състояние на хистаминовия H1-рецептор, като го стабилизират в тази конформация, измествайки равновесието към неактивното състояние.

Лечение при нужда е възможно при някои форми на физикална уртикария, напр. при студова уртикария – при очакван контакт със съответния тригер, като например очаквана студова експозиция при плуване през лятото, приемът 2 часа преди това на антихистамин може да бъде достатъчен.

Съвременните антихистамини от второ поколение са минимално седативни или неседативни и нямат антихолинергични ефекти. Не всички антихистамини са изучени специално при уртикария, но има налични и много проучвания с неседативни антихистамини, напр. с цетиризин, деслоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин и биластин. Съвременните антихистамини от второ поколение трябва да се разглеждат като първа линия на симптоматично лечение на уртикария поради добрия им профил на безопасност. Не може да се направи препоръка за избор на конкретен антихистамин, защото към момента липсват клинични изпитвания с подходящ дизайн, сравняващи ефикасността и безопасността на различните съвременни H1-антихистамини от второ поколение при уртикария.

Omalizumab^[5]

Omalizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин E (IgE) и предотвратява



фигура 1: Препоръчителен алгоритъм за лечение на уртикария

свързването му към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Лечението с омализумаб води до изразена down-регулация на FcεRI рецепторите върху базофилите и инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от малените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, вкл. IL-4, IL-5 и IL-13. Доказано е, че omalizumab (антн-IgE) е много ефективен и безопасен при лечението на ХСУ. Omalizumab е ефективен и при индуцируема уртикария, включително холинергична, студова, слънчева, топлинна уртикария, симптоматичен дермографизъм и уртикария от забавен тип след натиск. При ХСУ omalizumab

предотвратява развитието на уртики и ангиоедем, значително подобрява качеството на живот, подходящ е за дългосрочно ефективно лечение и лечение на рецидивите.

Ciclosporin^[6]

Пациентите с уртикария, които са с недостатъчен контрол на фона на лечение с omalizumab, трябва да бъдат лекувани с ciclosporin 3.5-5 mg/kg на ден. Циклоспорин е имunosупресор и има умерен, директен ефект върху освобождаването на медиатори от мастоцитите. Ефикасността на ciclosporin, в комбинация с H1-антихистамин от второ поколение, е показана в плацебо-контролирани и отворени проучвания при пациенти с ХСУ, но не може да се препоръча като стандартно лечение поради

по-висока честота на нежелани реакции. Лечението на уртикария с ciclosporin се препоръчва само при пациенти с тежко заболяване, рефрактерно на всяка доза антихистамин и omalizumab в комбинация. ■

Книгопис:

1. Zuberbier et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria.
2. Kaplan A. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med. 2002;346(3):175-179.
3. Fok J, Kolkhir P, Church M, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021;76:2965-2981.
4. Church D, Church M. Pharmacology of Antihistamines. World Allergy Organization Journal volume 4, pagesS22-S27 (2011).
5. Rubinia M, Ensinab L, Silva K. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. Allergologia et Immunopathologia. 2019 Volume 47, Issue 6, 515-522.
6. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. Allergy. 2010 Nov;65(11):1478-82.