



Є.М. Дитятковська<sup>1, 2</sup>,   
Н.О. Недогибченко<sup>1\*</sup>, 

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ХРОНІЧНУ КРОПИВ'ЯНКУ

Дніпровський державний медичний університет<sup>1</sup>  
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради»<sup>2</sup>  
вул. Степана Бандери, 26, Дніпро, 49000, Україна  
Dnipro State Medical University<sup>1</sup>  
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
\*e-mail: N\_nedogibchenko@meta.ua  
Public Non-profit Enterprise "Clinical Hospital of Emergency Medical Care  
of the Dnipro City Council", Allergology Center<sup>2</sup>  
Stepana Bandery str., 26, Dnipro, 49000, Ukraine  
e-mail: allergy@i.ua

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 3. С. 36-45

**Cited:** *Medicini perspektivi*. 2023;28(3):36-45

**Ключові слова:** кропив'янка, хронічні форми дерматозу, якість життя, висип, свербіж, імуноглобулін Е, моноклональні антитіла, антигістамінні препарати, триптаза сироватки крові

**Key words:** urticaria, chronic forms of dermatosis, quality of life, rash, itching, immunoglobulin E, monoclonal antibodies, antihistamines, serum tryptase

**Реферат.** Оптимізація лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку. Дитятковська Є.М., Недогибченко Н.О. Тяжка хронічна кропив'янка (ТХК) є поширеним захворюванням, яке обтяжує життя мільйонів людей, знижує якість їхнього життя та накладає значний економічний тягар не лише на систему охорони здоров'я, але й безпосередньо на пацієнта. На сьогодні не визначений єдиний підхід щодо оптимального дозування омалізумабу в цій когорті пацієнтів. Мета роботи: на підставі оцінки якості життя пацієнтів з ТХК та динамічного клініко-лабораторного спостереження вивчити ефективність та довести доцільність застосування мінімальної для омалізумабу дози 150 мг за схемою кожну 21 добу внутрішньом'язово тричі, що дозволить оптимізувати тактику лікування цих хворих та зменшити економічний тягар вартості їх лікування. У проспективне одноцентрове дослідження тривалістю 33 тижні було включено 104 пацієнти з діагнозом ТХК. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, вивчали показники якості життя за допомогою опитувальника SKINDEX-29; визначали рівень триптази крові одноразово до початку лікування за допомогою ІттипосАР, загального ІgЕ сироватки крові за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією до та після завершення лікування. Пацієнтів було розподілено на дві групи: група 1 (54 особи) мала рецидив кропив'янки в терміни від 3 до 6 місяців після завершення курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління й отримувала курс омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі. Група 2 (50 осіб) мала рецидив кропив'янки не раніше ніж через 6 місяців після попереднього курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління та отримувала дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів. Показники активності кропив'янки (UAS7) та якість життя (SKINDEX-29) пацієнтів визначали до початку лікування та на кожному з візитів (на 10, 31 та 52 добу застосування терапії при лікуванні омалізумабом та через п'ять і дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином), також UAS7 оцінювали через шість місяців після закінчення лікування. Для обробки отриманих даних застосовували методи описової та аналітичної статистики. Нами встановлено, що в пацієнтів 1 та 2 груп спостереження після проведеного лікування рівень загального ІgЕ сироватки крові статистично значуще знизився. У пацієнтів групи 1 призначення омалізумабу в мінімальній дозі дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки вже після першої ін'єкції в 15% випадків, а після третьої ін'єкції була стійка ремісія з відсутністю симптомів кропив'янки протягом шести місяців у 92,3% пацієнтів проти наявних 24% досліджуваних групи 2, які після терапії за оцінкою UAS7 мали дуже тяжкі та тяжкі симптоми. Після завершення лікування в пацієнтів групи 2 через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином за опитувальником SKINDEX-29 у 44% випадків зберегались тяжкий та в 46% дуже тяжкий негативний вплив кропив'янки на емоційну сферу й функціонування відповідно та в 46% випадків - низька якість життя за узагальнюючою оцінкою впливу захворювання на рівні «тяжка». У той же час, серед хворих групи 1 після завершення терапії омалізумабом на 52 добу спостереження не було зареєстровано жодного випадку важкого або дуже важкого негативного впливу кропив'янки на якість життя за жодним з доменів. Таким чином, підтверджена ефективність та обґрунтована доцільність призначення лікування омалізумабом у дозі 150 мг з інтервалом 21 доба тричі у хворих на ТХК, які мають рецидив хронічного дерматозу в строки від 3 до 6 місяців після проведеної терапії блокаторами гістамінових H1-рецепторів другого покоління.

**Abstract. Optimization of the treatment of patients with severe chronic urticaria. Dytiatkovska Ye.M., Nedohybchenko N.O.** Severe chronic urticaria (SCU) is a common disease that burdens the lives of millions of people, reduces their quality of life, and imposes a significant economic burden not only on the health care system, but also directly on the patient. To date, a single approach regarding the optimal dosing of omalizumab in this cohort of patients has not been determined. The purpose of the work: based on the assessment of the quality of life of patients with SCU and dynamic clinical and laboratory observation, to study the effectiveness and prove the feasibility of using the minimum dose of 150 mg for omalizumab according to the scheme every 21 days intramuscularly three times, which will allow to optimize the treatment tactics of these patients and reduce the economic burden of the cost of their treatment. In a prospective single-center study lasting 33 weeks, 104 patients with a diagnosis of SCU were included. All patients underwent a general clinical examination, quality of life indicators using the SKINDEX-29 questionnaire were studied; blood tryptase level once before the start of treatment using ImmunoCAP was determined, the level of total IgE in blood serum using an immunochemical method with electrochemiluminescence detection before and after the end of treatment was determined. The patients were divided into two groups: Group 1 (54 people) had a relapse of urticaria within 3 to 6 months after completing a course of second-generation histamine H1-receptor blockers and received a course of omalizumab at a dose of 150 mg intramuscularly every three weeks three times. Group 2 (50 people) had a relapse of urticaria no earlier than 6 months after the previous course of second-generation histamine H1-receptor blockers and received desloratadine, 5 mg during the first four weeks and 20 mg during the next four weeks. Indicators of urticaria activity (UAS7) and quality of life (SKINDEX-29) in patients were determined before the start of treatment and at each of the visits (on the 10th, 31st and 52nd days of therapy when treated with omalizumab and five and nine weeks after initiation of desloratadine therapy), and UAS7 was assessed six months after the end of treatment. Methods of descriptive and analytical statistics were used to process the obtained data. According to our data, patients with SCU are mostly people of working age, more than half of whom have a history of the disease for five years or more, in 70% of cases of a valid study, they are characterized by an increased content of total IgE and have a low level of indicators according to the questionnaire SKINDEX-29 at the level of physical symptoms, emotional sphere and functioning. We found that in patients of observation Groups 1 and 2, after the treatment, the level of total IgE in blood serum decreased statistically significantly. In patients of Group 1, the appointment of omalizumab in the minimum dose made it possible to ensure the control of urticaria symptoms already after the first injection in 15% of cases, and after the third injection there was a stable remission with the absence of urticaria symptoms during six months of follow-up in 92.3% of patients, against the existing 24% of subjects of Group 2, who after therapy according to UAS7 had very severe and severe symptoms. After the completion of treatment in patients of Group 2, nine weeks after the initiation of desloratadine therapy according to the SKINDEX-29 questionnaire, 44% of cases and 46% of very severe negative effects of urticaria on the emotional sphere and functioning remained, respectively; and in 46% of cases there was a low quality of life according to the generalized assessment of the impact of the disease at the level of "severe". At the same time, among the patients of Group 1, after completion of omalizumab therapy on the 52nd day of observation, no case of severe or very severe negative impact of urticaria on the quality of life was registered in any of the domains. Thus, the effectiveness and justified expediency of prescribing omalizumab treatment of 150 mg with an interval of 21 days three times in patients with SCU, who have a recurrence of chronic dermatosis within 3 to 6 months after the second-generation histamine H1-receptor blocker therapy has been confirmed.

Кількість хронічних форм дерматозу, резистентних до лікування, які значно знижують працездатність та погіршують якість життя, останніми роками постійно збільшується. Більше ніж у половини пацієнтів не вдається визначити ймовірну причину дерматозу, що свідчить про розвиток у них спонтанної (ідіопатичної) форми хронічної кропив'янки, питома вага якої на сьогодні реєструється на рівні 2% населення у світі [1, 2]. Хронічна кропив'янка (ХК) – рецидивуюче захворювання, що визначається як поява пухирів (40%), ангіоневротичного набряку (20%) або обох симптомів (40%) унаслідок активації та дегрануляції тучних клітин шкіри, вивільнення гістаміну та інших медіаторів [3], при цьому тривалість симптомів ХК є більше шести тижнів поспіль, які персистують більше року в більшості пацієнтів [1]. На сьогодні обговорюються два патофізіологічні механізми розвитку ХК: автоалергія (реакція гіперчутливості типу I) із залученням авто-

антитіл IgE та реакція гіперчутливості типу II із залученням автоантитіл IgG [4].

ХК частіше зустрічається в жінок і є серйозною проблемою, яка погіршує якість життя (ЯЖ) пацієнтів, знижує повсякденну діяльність [5] і часто пов'язана із супутніми депресією та/або тривогою [3]. Оцінка стану здоров'я хворих з ХК (О'Доннелл та співавт.) є зіставною з оцінкою свого стану пацієнтами з ішемічною хворобою серця; стан здоров'я та суб'єктивна задоволеність пацієнтів з ХК є гіршими, ніж у здорових суб'єктів та пацієнтів з респіраторною алергопатологією, а дослідження ступеня та характеру втрати працездатності при різних типах кропив'янки показало широкий розмах оцінок HR-QoL (якість життя, пов'язана зі здоров'ям) при різних підтипах кропив'янки (Пун та співавт.).

Сьогодні відповідно до міжнародних рекомендацій ЕААСІ [1] метою терапії ХК є досягнення ремісії, контролю над захворюванням та нормалізації

якості життя. Застосування блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління (біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину, лоратадину та рупатадину) розглядається як лікування першої лінії; при недостатньому контролі симптомів кропив'янки впродовж 2-4 тижнів лікування рекомендується використання чотирикратного дозування цих препаратів [1, 6], і якщо цей підхід у терапії не формує контроль симптомів ХК, призначається терапія другої лінії – анти-IgE препарат (омалізумаб) [7]. У разі неефективності омалізумабу (симптоми кропив'янки залишаються протягом шести місяців після терапії), за рекомендаціями ЕААСІ до терапії першої лінії додають циклоспорин, а у випадку важкого загострення можуть застосовуватися короткі курси системних глюкокортикостероїдів [1].

За даними огляду літератури з проблеми лікування та контролю тяжкої хронічної кропив'янки (ТХК), є рекомендації щодо використання омалізумабу в різних дозуваннях – від 150 мг щомісяця до 600 мг кожні 2 тижні [8, 9], і єдиної думки щодо мінімальної ефективної дози омалізумабу для лікування ТХК на сьогодні немає. Слід зазначити, що в Україні на сьогодні відсутні відшкодування на лікування цієї когорти пацієнтів, і тому закупівля омалізумабу здійснюється безпосередньо за кошти хворого та його сім'ї, що дійсно значущо збільшує економічний тягар хвороби у випадку неефективності попередньо проведеної терапії H1-гістаміноблокаторами другого покоління. За даними світової практики, на жаль, ефективність лікування молекулами H1-гістаміноблокаторів другого покоління є невисокою – стандартне лікування одним антигістамінним препаратом ефективне в менше ніж 50% пацієнтів із ХК [10]; та, незважаючи на призначення високих доз цих препаратів, у 1/4–1/3 хворих кропив'янка рецидує.

За даними ЕААСІ, ХК є однією з найбільш актуальних проблем у сучасній алергології [1], яка має значний економічний тягар на систему охорони здоров'я та пацієнтів [11], тож оптимізація лікувальної тактики, яка може полегшити перебіг захворювання, має надзвичайну наукову та практичну значущість.

Мета дослідження – на підставі оцінки якості життя пацієнтів з ТХК та динамічного клініко-лабораторного спостереження вивчити ефективність та довести доцільність застосування мінімальної для омалізумабу дози 150 мг за схемою кожну 21 добу внутрішньом'язово тричі, що дозволить оптимізувати тактику лікування цих хворих та зменшити економічний тягар вартості їх лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Це дослідження було проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», та на підставі схвалення Етичною комісією Дніпровського державного медичного університету (протокол № 3, від 9.10.2019 року) й отримання висновку про відповідність роботи всім вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), Гельсінської декларації прав людини (1964 р.) та чинним законодавством України (Наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.).

Після оцінки критеріїв включення (наявність ТХК (28-42 бали за UAS7); вік від 18 до 65 років; підписання інформованої згоди на участь у дослідженні) та критеріїв виключення (вагітність, лактація; наявність активного злоякісного новоутворення; відоме інфікування вірусом імунодефіциту людини, вірусом гепатиту В, вірусом гепатиту С або будь-якою активною інфекцією, яка потребує лікування; наявність відомої гіперчутливості до досліджуваних препаратів) у проспективне одноцентрове клінічне дослідження тривалістю 33 тижні для пацієнтів групи 1 (9 тижнів – етап лікування та 24 тижні – етап спостереження) та 32 тижні для пацієнтів групи 2 (8 тижнів – етап лікування та 24 тижні – етап спостереження) включали дорослих хворих на ТХК, які лікувалися на базі Міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради у 2019-2022 роках.

Відповідно до дизайну роботи, всіх пацієнтів з ТХК було розподілено на дві групи. Група 1 (54 особи) мала рецидив кропив'янки в терміни від 3 до 6 місяців після завершення курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління й отримувала відповідно до протоколу курс омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі.

Група 2 (50 осіб) мала рецидив кропив'янки не раніше ніж через 6 місяців після попереднього курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління та отримувала відповідно до протоколу першу лінію терапії – дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів.

Активність симптомів (висип і свербіж) та ступінь тяжкості перебігу захворювання встановлювали за допомогою шкали оцінки активності кропив'янки UAS7 (Urticaria Activity Score) кожні 24 години за 7 послідовних днів [12].

З метою вивчення якості життя пацієнтів застосовували опитувальник SKINDEX-29 [13]. Тест офіційно перекладений та валідований в Україні.

Відповідно до завдань та дизайну цього дослідження, показники активності кропив'янки (UAS7) та якості життя (SKINDEX-29) в пацієнтів визначали до початку лікування та на кожному з візитів (на 10, 31 та 52 добу застосування терапії при лікуванні омалізумабом та через п'ять і дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином), також UAS7 оцінювали через шість місяців після закінчення лікування.

Лабораторні дослідження включали визначення рівня триптази крові одноразово до початку лікування за допомогою ImmunoCAP та загального вмісту IgE в сироватці крові за допомогою імунохімічного методу з електрохемилюмінесцентною детекцією (ECLIA) двічі (до та після завершення лікування) [14].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATIS-

TICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA), використовуючи методи описової та аналітичної статистики [15]. Перевірка гіпотези про нормальність розподілу проводилася за критеріями Шапіро-Уїлка. Усі дані, отримані в цьому дослідженні, мали неправильний характер розподілу. Для описання величин застосовували визначення медіани (Me) з міжквартильним інтервалом (25–75%), а також визначення кількості спостережень (n) та їх частку (%). Визначення вірогідності відмінностей середніх величин для незв'язаних груп проводилось за відповідним законом розподілу за критерієм Манна-Уїтні (U); відносних величин – за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ); для зв'язаних груп – за критерієм Вілкоксона (W). Декілька залежних вибірок порівнювали за допомогою аналізу ANOVA Фрідмана (F). Як критичне значення  $p$  при перевірці статистичних гіпотез приймали  $<0,05$ .

Порівняння основних клініко-анамнестичних та лабораторних характеристик пацієнтів 1 та 2 груп цього дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

### Клініко-анамнестична та лабораторна характеристика пацієнтів 1 та 2 груп дослідження до початку лікування

Показник, одиниця вимірювання	Група 1 (n=54)	Група 2 (n=50)	$p$
Вік, Me (25%-75%), роки	39 (33-55)	42 (33-55)	0,65
Стать (жінки), n (%)	36 (67)	37 (74)	0,42
Тривалість захворювання, Me (25%-75%), роки	5,0 (2-10)	5,5 (2-10)	0,63
Триптаза сироватки крові, Me (25%-75%), нг/л	5,05 (2,9-7,8)	5,05 (2,4-8,8)	0,63
Кількість хворих із підвищеним рівнем триптази, n (%)	8 (14,8)	10 (20)	0,49
IgE загальний, Me (25%-75%), МО/мл	190,5 (117-381)	134,5 (79-307)	0,07
Кількість хворих із підвищеним рівнем IgE загального, n (%)	41 (75,9)	32 (64)	0,19
Опитувальник SKINDEX-29 Фізичні симптоми, Me (25%-75%), бали	67,9 (60,7-71,4)	64,3 (53,6-71,4)	0,08
Опитувальник SKINDEX-29 Емоційна сфера, Me (25%-75%), бали	45 (35-55)	42,5 (32,5-52,5)	0,46
Опитувальник SKINDEX-29 Функціонування, Me (25%-75%), бали	42,7 (33,3-51,1)	39,6 (31,3-47,9)	0,21
Опитувальник SKINDEX-29 Загальна оцінка, Me (25%-75%), бали	50,7 (46-56,1)	49,9 (43,2-53,8)	0,08
UAS7 (тяжка кропив'янка), Me (25%-75%), Кількість балів	42 (42-42)	42 (42-42)	0,8
UAS7 (тяжка кропив'янка) Кількість пацієнтів	54 (100)	50 (100)	1

Примітка.  $p$  – рівень статистичної значущості при порівнянні двох незалежних вибірок за критерієм Манна-Уїтні.

За даними таблиці 1, пацієнти 1 та 2 груп спостереження не мали значущої різниці за віком, статтю, тривалістю перебігу ХК, за даними лабораторного обстеження (вміст триптази сироватки крові) та за оцінкою якості життя за всіма доменами опитувальника SKINDEX-29, оцінкою тяжкості ХК у балах за шкалою UAS7 (в обох випадках медіана становила 42 бали, що є максимальним рівнем за цією шкалою) та за кількістю хворих із тяжкою кропив'янкою (в обох групах по 100%), що свідчить про зіставність та порівнюваність цих груп між собою за іншими параметрами, що вивчалися.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

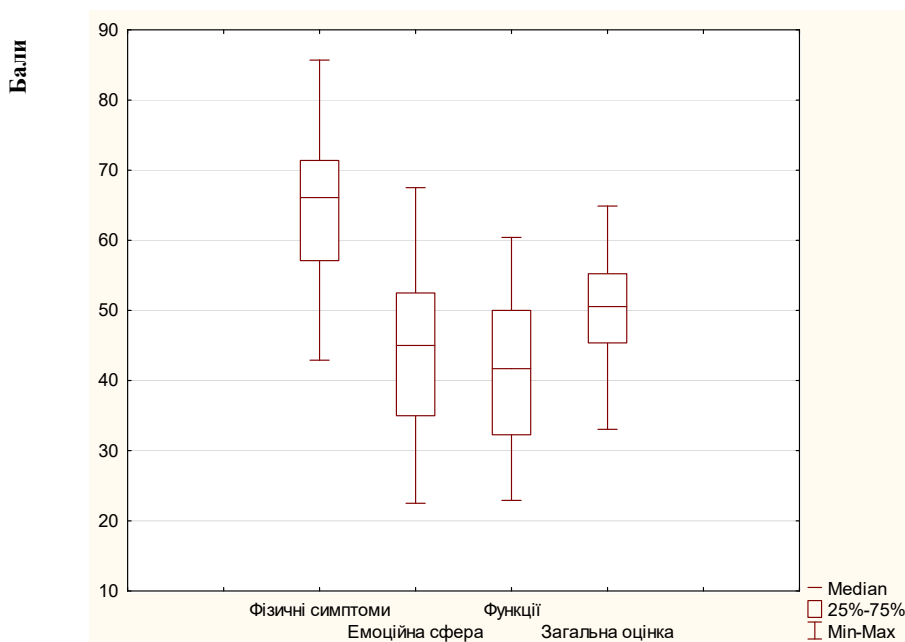
Загальна характеристика пацієнтів з ТХК, включених до дослідження (n=104), збігається з даними літературних джерел щодо проблеми, яка вивчається, а саме: за нашими даними, пацієнти з ТХК – це особи переважно працездатного віку, медіана віку становила 40,5 (33-55) років, серед яких 83,7% були пацієнти до 60 років, за статтю превалювали жінки (70,2%; n=73). Більше половини пацієнтів (54,8%) мали тривалість захворювання п'ять і більше років, медіана становила 5 (2-10) років. Інтенсивність симптомів (свербіж та висип) до початку лікування становила від 2 до 3 балів, Ме становила 3 (3-3) бали для обох симптомів. Слід зазначити, що на момент включення в дослідження всі пацієнти мали тяжку активність кропив'янки за шкалою UAS7: від 28 до 42 балів, медіана 42 (42-42) бали. Рівень загального IgE сироватки крові був від 9 до 1594 МО/мл, медіана становила 175 (93,5-344,5) МО/мл, 73 (70,2%) па-

цієнти мали підвищений рівень загального IgE до ініціації терапії, медіана становила 244 (174-406) МО/мл. Рівень триптази сироватки крові був від 1 до 42,3 нг/л, Ме 5,05 (2,8-7,95) нг/л, 18 (17,3%) хворих мали підвищений рівень триптази до початку лікування (>11 нг/л).

Окрім кропив'янки, 21 пацієнт (20%) мав іншу алергопатологію: дев'ять пацієнтів (8,6%) страждали на алергічний риніт, сім пацієнтів (6,7%) хворіли на бронхіальну астму, сім пацієнтів (6,7%) мали алергічний кон'юнктивіт і двоє хворих (1,9%) мали медикаментозну алергію.

Серед супутньої гастроентерологічної захворюваності в пацієнтів з ТХК найбільш часто діагностована гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – 35% спостережень (n=36), хронічний холецистит – 28% (n=29) та функціональна диспепсія – 20% (n=21) відповідно; також, за нашими даними, у 22% випадків (n=23) пацієнти з ТХК були позитивні щодо інфекції *H. pylori*. Слід зазначити, що при загостренні гастроентерологічної патології пацієнтів з ТХК консультували в гастроентеролога, призначене фахівцем лікування супутньої патології позитивно впливало не перебіг ТХК, але не попереджувало рецидивування кропив'янки.

Перед початком терапії показники якості життя у хворих на ТХК, включених у це дослідження, за опитувальником SKINDEX-29 були низькими за всіма досліджуваними доменами: фізичні симптоми мали рівень 66,1 (57,1-71,4) бала; емоційна сфера – 45 (35-52,5) балів; функціонування – 41,7 (32,3-50) бала; загальна оцінка – 50,6 (45,4-55,3) бала (рис. 1).

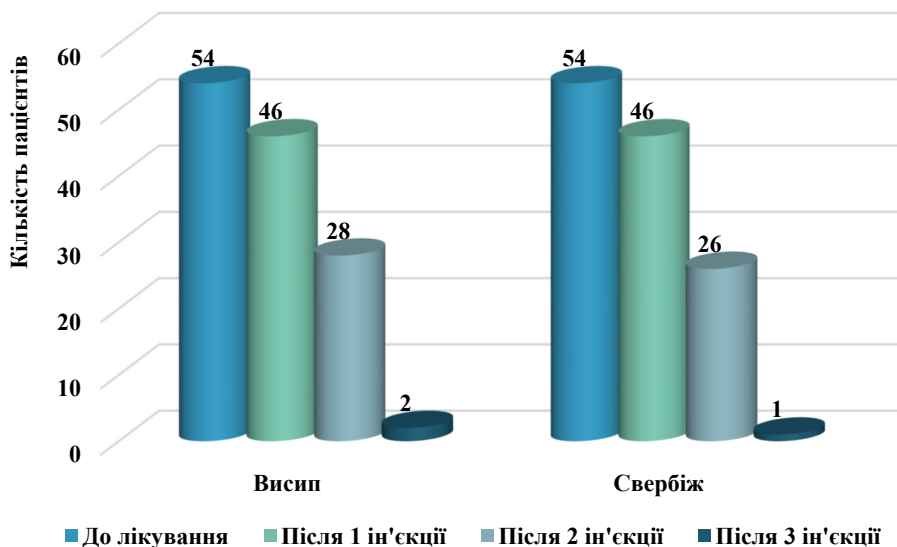


Median – медіана; Min-Max – мінімальне та максимальне значення показника у вибірці

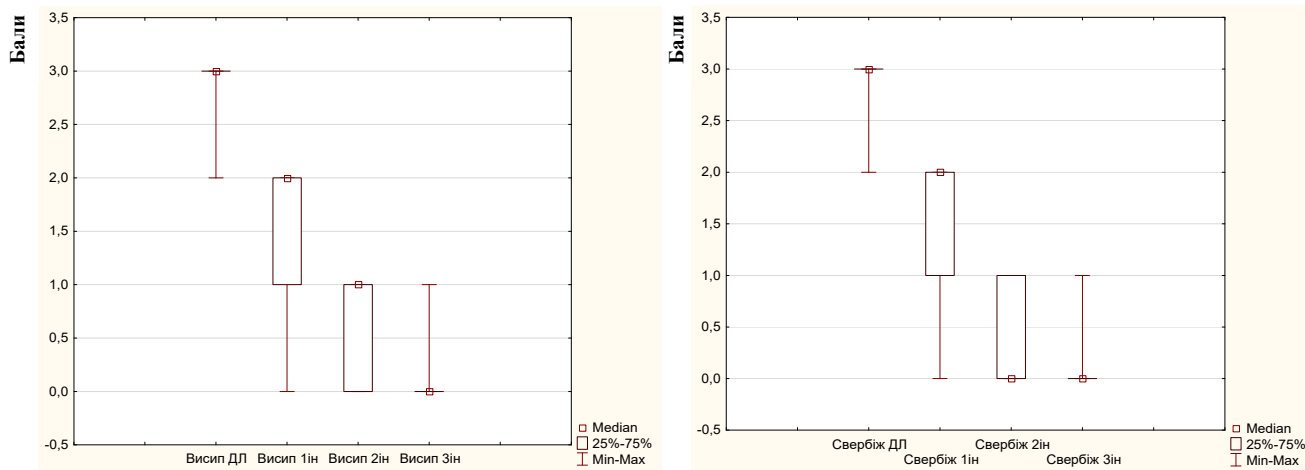
Рис. 1. Якість життя хворих на тяжку хронічну кропив'янку перед початком лікування (SKINDEX-29) (бали)

У групі пацієнтів, які лікувалися омалізумабом (група 1), після першої ін'єкції (10 доба дослідження) симптоми повністю зникли тільки в 15% пацієнтів, у той же час виявлено достовірне зниження інтенсивності симптомів з 3 до 2 балів ( $p<0,01$ ) (рис. 2б). Після другої ін'єкції (31 доба

дослідження) симптоми залишалися в половини хворих, а їхня інтенсивність була помірною. Після третьої ін'єкції (52 доба дослідження) висип залишився в 3,7% пацієнтів, свербіж в 1,9% пацієнтів, а інтенсивність була помірною (1 бал за шкалою UAS) (рис. 2).



а)



б)

Median – медіана; Min-Max – мінімальне та максимальне значення показника у вибірці.

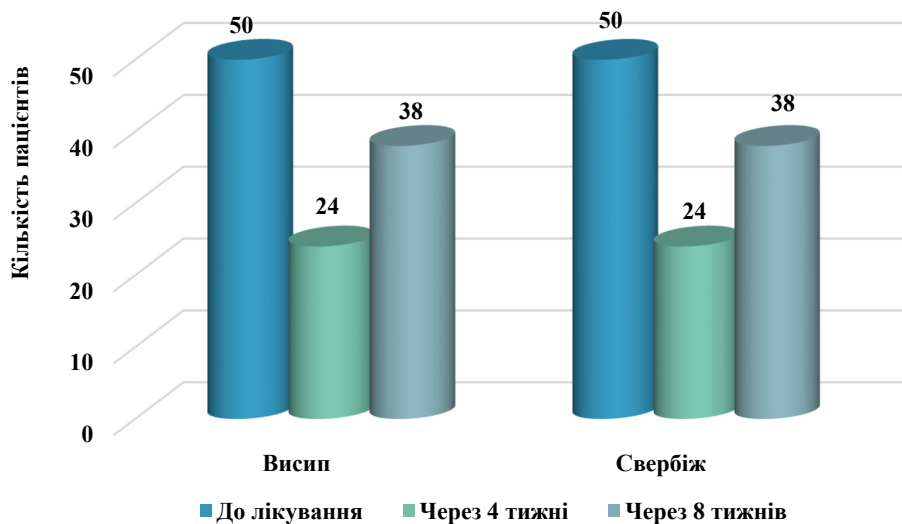
Рис. 2. а) кількість пацієнтів групи 1, у яких зберігалися симптоми впродовж лікування; б) динаміка інтенсивності симптомів у пацієнтів групи 1 впродовж лікування (бали)

За нашими даними, у пацієнтів групи 1 після лікування достовірно знизилась кількість балів за шкалою активності кропив'янки: 42 (42-42) проти 0 (0-0),  $p<0,01$ , а також покращилася якість життя за такими показниками, як фізичні симптоми (67,9 (60,7-71,4) бала проти 17,8 (14,3-21,4) бала,  $p<0,01$ ), емоційна сфера (45 (35-55) балів проти

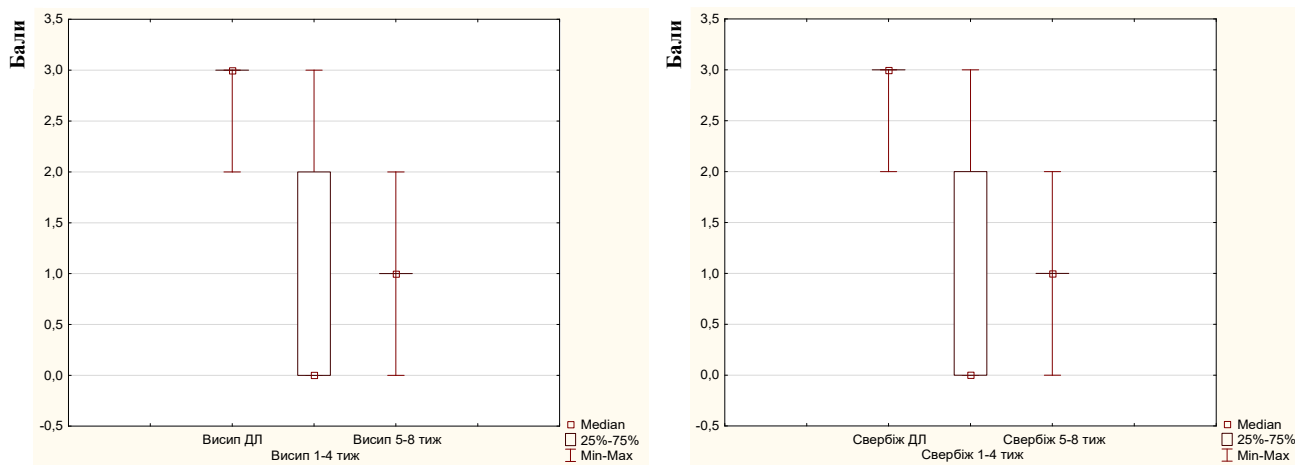
20 (17,5-22,5) балів,  $p<0,01$ ), функціонування (42,7 (33,3-51,1) бала проти 16,7 (14,6-22,9) бала,  $p<0,01$ ), а загальна оцінка негативного впливу захворювання на якість життя за опитувальником SKINDEX-29 статистично значуще знизилася (50,7 (46-56,1) бала проти 17,7 (17-20) бала,  $p<0,01$ ).

У групі пацієнтів, які лікувалися дезлоратадином (група 2), після чотирьох тижнів лікування свербіж та висип перестали турбувати 48% хворих, але 58% симптоматичних хворих мали інтенсивність висипу та свербіж 2-3 бали за шкалою UAS, що зумовило необхідність збіль-

шення дози дезлоратадину до 20 мг на добу. Після восьми тижнів лікування (4 тижні дезлоратадином у дозі 5 мг та 4 тижні в дозі 20 мг), на жаль, зросла кількість симптоматичних хворих до 76%, а дві третини з них мали середньотяжку інтенсивність симптомів (рис. 3).



а)



б)

Median – медіана; Min-Max – мінімальне та максимальне значення показника у вибірці

**Рис. 3. а) кількість пацієнтів групи 1, у яких зберігалися симптоми впродовж лікування; б) динаміка інтенсивності симптомів у пацієнтів групи 2 впродовж лікування (бали)**

За результатами цього дослідження, у пацієнтів групи 2 було зниження кількості балів за шкалою активності кропив'янки: 42 (42-42) проти 14 (14-14),  $p < 0,01$ , і покращилася якість життя за доменами – фізичні симптоми (64,3 (53,6-71,4) бала проти 35,7 (28,6-39,3) бала,  $p < 0,01$ ), емоційна сфера (42,5 (32,5-52,5) бали проти 32,5 (25-37,5) бала,  $p < 0,01$ ),

функціонування (39,6 (31,3-47,9) бала проти 27,1 (18,75-35,4) бала,  $p < 0,01$ ), загальна оцінка негативного впливу захворювання на якість життя за опитувальником SKINDEX-29 (49,9 (43,2-53,8) бала проти 30,6 (26,9-36,2) бала,  $p < 0,01$ ).

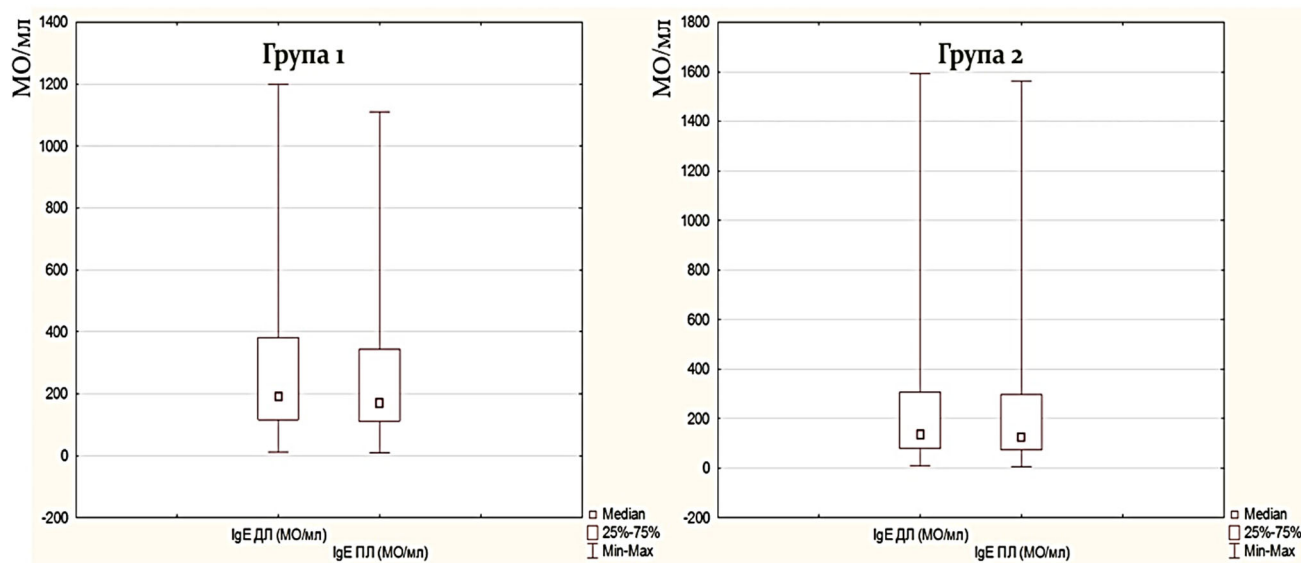
Через 52 доби дослідження у хворих групи 1 та через дев'ять тижнів від ініціації терапії

дезоратадином у хворих групи 2 було визначено, що серед осіб, які лікувалися дезлоратадином, ще 24% мали дуже тяжкі та тяжкі симптоми, 44% і 46% із тяжким та дуже тяжким негативним впливом кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та 46% із загальною оцінкою впливу захворювання на якість життя «тяжка».

Слід зазначити, що серед хворих, які лікувалися омалізумабом (група 1), не спостерігалось жодного випадку важкого або дуже важкого

негативного впливу на якість життя за жодним з доменів, які визначаються за допомогою опитувальника SKINDEX-29.

В обох досліджуваних групах рівень загального IgE після лікування знизився статистично значуще (рис. 4): група 1 – Me 190,5 (117-381) МО/мл до лікування проти 171,5 (112-345) МО/мл після лікування,  $p < 0,0001$ ; група 2 – Me 134,5 (79-307) МО/мл до лікування проти 125 (74-298) МО/мл після лікування,  $p < 0,01$ .



Median – медіана; Min-Max – мінімальне та максимальне значення показника у вибірці.

Рис. 4. Динаміка рівня сироваткового Ig E до лікування та після в досліджуваних групах (МО/мл)

Частка хворих із підвищеним рівнем IgE в обох групах не змінилася: група 1 – 41 (75,9%) проти 41 (75,9%),  $p > 0,05$ , група 2 – 32 (64%) проти 31 (62%),  $p > 0,05$ . Медіана рівня загального IgE серед пацієнтів групи 1, які мали підвищений рівень IgE, до лікування становила 282 (175-406) МО/мл, після лікування – 221 (167-385) МО/мл,  $p = 0,0001$ ; медіана рівня загального IgE серед пацієнтів групи 2, які мали підвищений рівень IgE, до лікування становила 230 (137-448) МО/мл, після лікування – 217 (129-436) МО/мл,  $p = 0,0001$ . Тобто рівень загального IgE змінився статистично значуще в обох групах лікування.

Отримані нами дані щодо коливань вмісту загального рівня IgE в сироватці крові пацієнтів, які отримували омалізумаб, гіпотетично пояснюються даними публікацій, у яких доведено, що хоча омалізумаб і є анти-IgE моноклональним антитілом і доведено знижує рівень вільного IgE [7], потенційні механізми його дії при ТХК також включають вплив і на інші процеси, які мають значення в патогенезі захворювання, а саме: призводять до зменшення здатності тучних клітин

до дегрануляції, усунення базофілопенії та покращення функції IgE рецептора базофілів, зниження активності аутоантитіл IgG проти FcεRI та IgE, зниження активності аутоантитіл IgE проти антигену або аутоантигену, які ще остаточно не визначені, та зменшення активності внутрішньо «аномального» IgE [16]. Отже, необхідні додаткові дослідження для подальшого з'ясування участі омалізумабу в полегшенні симптомів, пов'язаних зі складним, багатофакторним патогенезом ХК.

Упродовж шести місяців після закінчення дослідного етапу лікування нами проведено катамністичне спостереження за пацієнтами з метою контролю ефективності лікування шляхом визначення активності кропив'янки за шкалою UAS7. Протягом зазначеного періоду серед пацієнтів групи 1 чотири пацієнти мали рецидив ТХК (7,4%) (один пацієнт через три місяці, два пацієнти через чотири з половиною місяці та один пацієнт через п'ять з половиною місяців після лікування), а серед пацієнтів групи 2 – 21 пацієнт (42%),  $p < 0,0001$  із середньою тривалістю безрецидивного періоду 2,5 (1,5-3) місяці.



## ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з тяжкою хронічною кропив'янкою – це особи переважно працездатного віку, більше половини з яких мають стаж захворювання п'ять і більше років, у 70% випадків цього дослідження характеризуються підвищеним вмістом загального IgE та мають низький рівень показників за опитувальником SKINDEX-29 на рівні фізичних симптомів, емоційної сфери та функціонування.

2. Рівень загального IgE сироватки крові після лікування знизився статистично значущо як у пацієнтів, які лікувалися омалізумабом, так і в пацієнтів, які приймали дезлоратадин ( $p < 0,0001$  та  $p < 0,01$  відповідно). Рівень триптази сироватки крові до початку лікування був підвищений у 17,3% хворих на ТХК (14,8% у пацієнтів групи 1 та 20% у пацієнтів групи 2), Me становила 5,05 (2,8-7,95) нг/л.

3. У пацієнтів групи 1 призначення омалізумабу в мінімальній дозі дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки вже після першої ін'єкції в 15% випадків, а після третьої ін'єкції була стійка ремісія з відсутністю симптомів кропив'янки протягом шести місяців катанестичного спостереження в 92,3% пацієнтів проти наявних 24% досліджуваних групи 2, які після терапії дезлоратадином за оцінкою UAS7 мали дуже тяжкі та тяжкі симптоми.

4. Після завершення лікування в пацієнтів групи 2 через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином за опитувальником SKINDEX-29 у 44% випадків зберігались тяжкий та в 46% дуже

тяжкий негативний вплив кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та в 46% випадків мала місце низька якість життя за узагальнювальною оцінкою впливу захворювання на рівні «тяжка».

5. Серед хворих 1 групи після завершення терапії омалізумабом на 52 добу спостереження не було зареєстровано жодного випадку тяжкого або дуже тяжкого негативного впливу кропив'янки на якість життя за жодним з доменів (опитувальник SKINDEX-29).

6. Підтверджена ефективність та обґрунтована доцільність призначення лікування омалізумабом у мінімальній дозі для дорослих 150 мг з інтервалом 21 доба тричі у хворих на тяжку хронічну кропив'янку, які мають рецидив хронічного дерматозу в строки від 3 до 6 місяців після проведеної терапії блокаторами гістамінових H1-рецепторів другого покоління.

## Внески авторів:

Дитятковська Є.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті;

Недогібченко Н.О. – збір даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті; редагування статті.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
- Denysenko OI. [Modern approaches to the treatment of chronic spontaneous urticaria in adult patients]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2020;2:34-40. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2020-2-34>
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):1-22. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>
- Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74:2427-36. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13949>
- Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19561>
- Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(5):684-92. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12900>
- Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29-38. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3447>
- Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Expósito-Serrano V, Guilabert A, Melé-Ninot G, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):210-2. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16379>

9. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):38-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>
10. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>
11. Lacour JP, Khemis A, Giordano-Labadie F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria: unsatisfactory treatment and healthcare resource utilization in France (the ASSURE-CSU study). *Eur J Dermatol.* 2018;28(6):795-802. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3446>
12. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1185-90.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.001>
13. Botto N, Raffi J, Trivedi M, Ramirez F, Allen IE, Chren MM. Validating a Quality-of-Life Instrument for Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis.* 2019;30(5):300-5. doi: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000515>
14. Immunoglobulin E (IgE), Individual Quant [Internet]. [cited 2023 Apr 02]. Available from: [https://www.healthcare.uiowa.edu/path\\_handbook/rhandbook/test1094.html](https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/rhandbook/test1094.html)
15. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. *Principles of Biostatistics.* CRC Press; 2022. 735 p.
16. Agache I, Rocha C, Pereira A, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy.* 2021;76:59-70. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14547>

Стаття надійшла до редакції  
26.05.2023

