

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису**

**НЕДОГИБЧЕНКО НАТАЛЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.514-036.1-035-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ХРОНІЧНУ  
КРОПИВ'ЯНКУ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Наталя НЕДОГИБЧЕНКО

Науковий керівник – ДИТЯТКОВСЬКА Євгенія Михайлівна, доктор  
медичних наук, професор

Дніпро – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Недогибченко Н. О.* Оптимізація лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2023 р.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету на базі Міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради.

У дисертаційній роботі розв'язана важлива задача сучасної алергології – оптимізована тактика лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку (ТХК) за допомогою доведення ефективності застосування мінімальної для омалізумабу дози 150 мг за схемою кожні 21 добу внутрішньом'язово тричі на підставі оцінки якості життя пацієнтів з ТХК та динамічного клініко-лабораторного спостереження.

Після оцінки відповідності критеріям включення і виключення 104 пацієнти із ТХК були включені у дане одноцентрове проспективне дослідження загальною тривалістю 33 тижні. Критерії включення: наявність ТХК (28-42 бали за UAS7); вік від 18 до 65 років; підписання інформованої згоди на участь у дослідженні; критерії виключення: вагітність, лактація; наявність активного злякисного 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. Для виконання поставлених задач використовували опитування пацієнтів, збір анамнезу, загальне фізикальне обстеження, визначення активності і тяжкості кропив'янки за шкалою UAS7, визначення показників якості життя за опитувальником

SKINDEK-29, визначення рівнів загального IgE сироватки крові до початку та після закінчення лікування за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу та триптази сироватки крові перед початком лікування за допомогою методу імунофлуоресцентного ферментного аналізу ImmunoCAP. Для обробки отриманих даних використовували методи описової та аналітичної статистики.

В нашому дослідженні пацієнти із ТХК - це особи переважно працездатного віку, більшість з них жінки, що співпадає з даними світових досліджень. 54,8 % пацієнтів хворіли на ТХК тривало – 5 і більше років, а медіана активності кропив'янки за шкалою UAS7 на момент включення у дослідження складала 42 (42-42) бали, тобто була найвищою з можливих. Медіана інтенсивності висипу та свербіжжю за шкалою UAS7 до початку лікування складала 3 (3-3) бали в обох випадках.

Супутню алергологічну патологію мали 20 % пацієнтів, найбільш поширеним захворюванням був алергічний риніт (8,6 %). Серед захворювань гастроентерологічного профілю домінувала гастроезофагальна рефлюксна хвороба (35 %), а дані щодо наявності в анамнезі позитивного тесту на інфекцію *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та гастроентерологічного лікування були у 22 % пацієнтів.

Підвищений рівень загального IgE у сироватці крові до початку лікування мали 70,2 % пацієнтів, а підвищений рівень триптази – 17,3 % осіб досліджуваної когорти.

До початку лікування зниження показників якості життя спостерігалось у всіх сферах, які охоплює опитувальник SKINDEK-29, а саме 100 % пацієнтів мали тяжке або дуже тяжке погіршення якості життя через фізичні симптоми, 75,9 % - тяжке та дуже тяжке погіршення емоційної сфери, 75 % - тяжке та дуже тяжке погіршення функціонування через своє захворювання, а за загальною оцінкою 100 % пацієнтів мали тяжке та дуже тяжке погіршення якості життя.

У відповідності до дизайну роботи, пацієнти були розділені на дві групи спостереження: пацієнти Групи 1 (n=54) мали рецидив ТХК протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління і отримували курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів E омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі. Група 2 (n=50) мали рецидив ТХК не раніше ніж за 6 місяців після попереднього курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління та отримували відповідно до рекомендацій першу лінію терапії - дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів. Тривалість дослідження складала 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).

Особи, включені у Групи 1 та 2 не мали статистично достовірних відмінностей за віком, статтю, тривалістю перебігу ТХК, за рівнями триптази та загального сироваткового IgE, а також за показниками якості життя за всіма доменами опитувальника SKINDEX-29, оцінкою активності ТХК у балах за шкалою UAS7 та за кількістю хворих із тяжкою кропив'янкою, що свідчить про співставність та порівнюваність цих груп між собою за параметрами, що вивчались.

Нами встановлено, що у пацієнтів Групи 1 призначення омалізумабу в мінімальній дозі дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки вже після першої ін'єкції у 15 % випадків, а після третьої ін'єкції мала місце стійка ремісія з відсутністю симптомів кропив'янки протягом шести місяців катамнестичного спостереження в 92,3 % пацієнтів, проти наявних 24 % досліджуваних Групи 2, які після терапії за оцінкою UAS7 мали дуже тяжкі та тяжкі симптоми. Також виявлено, що у пацієнтів обох груп спостереження після проведеного лікування рівень загального IgE сироватки крові статистично значущо знизився, при цьому, частки хворих із підвищеним рівнем IgE залишалися незмінними в обох групах. Після завершення лікування

у пацієнтів Групи 2 через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином за опитувальником SKINDEK-29 у 44 % випадків зберігались тяжкий та у 46 % дуже тяжкий негативний вплив кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та у 46 % випадків мала місце низька якість життя за узагальнюючою оцінкою впливу захворювання на рівні «тяжка». В той же час, серед хворих Групи 1 після завершення терапії омалізумабом на 53 добу спостереження не було зареєстровано жодного випадку важкого або дуже важкого негативного впливу кропив'янки на якість життя по жодному з доменів (опитувальник SKINDEK-29). Катамнестичне спостереження за пацієнтами з метою контролю ефективності лікування шляхом визначення активності кропив'янки за шкалою UAS7 показало, що протягом шести місяців серед пацієнтів Групи 1 7,4 % пацієнтів мали рецидив ТХК, а серед пацієнтів Групи 2 – 42 % ( $p < 0,0001$ ), з середньою тривалістю безрецидивного періоду 2,5 (1,5-3) місяці. Таким чином, підтверджена ефективність та обгрунтована доцільність призначення лікування омалізумабом у мінімальній дозі для дорослих 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 блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління.

З метою розробити персоніфікований алгоритм вакцинації від COVID-19 для хворих на ТХК та оцінити його ефективність у дослідження було включено 30 пацієнтів віком від 24 до 63 років, Me 52 (39-59) роки, з яких 66,7 % – жінки. Тривалість захворювання була, у середньому, 6 років, а 63,3 % пацієнтів хворіли на кропив'янку протягом п'яти і більше років. Усі 100 % пацієнтів мали тяжкий ступінь перебігу хронічної кропив'янки: від 28 до 42 балів за шкалою UAS7, Me 42 (42-42) балів. Серед пацієнтів із тяжким перебігом хронічної кропив'янки, включених у дослідження, 60 % мали підвищений рівень триптази сироватки крові, а також були більш старшого віку та мали більшу поширеність інфекції *H. pylori* в анамнезі, але меншу поширеність супутньої алергопатології. Рівень триптази не корелював із рівнем загального IgE. Підготовку до вакцинації проти вірусу SARS-COV-2

(інактивованою вакциною CoronaVAC Sinovac у 21 пацієнта та мРНК вакциною BioNTech Pfizer COMIRNATY® у решти 9 хворих) проводили за наступним алгоритмом: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази ( $< 11$  мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи). Розроблений індивідуальний алгоритм передвакцинальної підготовки хворих на ТХК показав свою ефективність щодо підготовки такої важкої категорії пацієнтів до вакцинації від інфекції SARS-CoV-2, яка на сьогоднішній день є життєво необхідною.

23 пацієнтки із ТХК з медіаною віку 35 (31-38) років, які планували вагітність, включили у дослідження, в якому вони проходили превагітарну підготовку за допомогою застосування трьох ін'єкцій омалізумабу в дозуванні 150 мг з інтервалом у 21 день. Після першої ін'єкції омалізумабу тільки 21,7 % пацієнток повністю позбавилися симптомів кропив'янки. Однак, після третьої ін'єкції 91,3 % були безсимптомні, а ті симптоми, які залишилися, були помірної інтенсивності. Рівень загального сироваткового IgE після терапії омалізумабом в даній когорті пацієнток знизився статистично значущо, однак, частка осіб із підвищеним рівнем не змінилася (78,3 %). Усі домени показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 після проведеної терапії покращилися статистично значущо. 78,3 % завагітніли протягом 6 місяців після завершення лікування. 94,4 % пацієнток протягом вагітності не мали рецидиву симптомів кропив'янки.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Вперше у Дніпровському регіоні було проведено дослідження, в яке були включені пацієнти ізольовано із ТХК, визначено їх основні клініко-анамнестичні характеристики та лабораторні показники, досліджено стан якості життя цієї категорії хворих.

Вперше розроблений та застосований алгоритм лікування хворих на ТХК, які мали рецидив ТХК протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління, який включає в себе застосування мінімальної дози омаліумабу 150 мг внутрішньом'язово з інтервалом 21 добу тричі, що дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки та досягти стійкої ремісії з відсутністю симптомів кропив'янки, покращити якість життя пацієнтів. Ефективність розробленого алгоритму була статистично значущо вища за ефективність застосування стандартного та чотирьохкратного дозувань дезлоратадину.

Вперше запропоновано призначення під час планування вагітності пацієнткам із ТХК омаліумабу в дозі 150 мг з інтервалом 21 доба тричі, що призводило до зникнення симптомів та пролонгації безрецидивного перебігу.

Вперше розроблено та перевірено ефективність алгоритму підготовки хворих на ТХК до вакцинації від COVID-19, що дозволить підвищити прихильність до вакцинації та проводити вакцинацію цій категорії пацієнтів без ускладнень.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Розроблений та впроваджений в закладах охорони здоров'я алгоритм лікування хворих на ТХК: пацієнтам, які мали рецидив симптомів кропив'янки протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління рекомендується призначати курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів E омаліумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі. Застосування цього алгоритму дозволяє позбавити пацієнтів симптомів кропив'янки, відтермінувати розвиток рецидиву, а також оптимізувати прямі та непрямі витрати, оскільки застосовується мінімальне дозування омаліумабу, а подовження

безрецидивного періоду потенційно знижує витрати на лікування та оплату непрацездатності.

Також розроблено і перевірено ефективність алгоритму прегравідірної підготовки пацієток із ТХК: жінкам, хворим на ТХК, які планують вагітність, в якості прегравідірної підготовки з метою поліпшення перебігу вагітності та подовження безрецидивного періоду рекомендується призначати курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів Е омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі.

Розроблений алгоритм підготовки до вакцинації від вірусу SARS-CoV-2 хворих на ТХК, який включає в себе наступні кроки: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази ( $< 11$  мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи). Перевірена його ефективність.

**Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі** кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (місто Дніпро), кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (місто Вінниця), кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (місто Львів), кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету (місто Харків).



**Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), міського центру з лікування професійних хвороб та терапевтичного відділення комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (місто Київ), приватної клініки «AirDOC» та Медичного центру «DIVERO» (місто Київ).**

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 8 наукових працях, серед яких 6 статей, з них 2 статті – у виданнях, що індексуються у системі Web of Science, 4 статті у фахових виданнях, 2 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

*Ключові слова: кропив'янка, хронічні форми дерматозу, якість життя, висип, свербіж, імуноглобулін E, моноклональні антитіла, антигістамінні препарати, триптаза сироватки крові, якість життя, вакцинація від SARS-CoV-2, вакцинація від COVID-19, прегравідарна підготовка, вагітні.*

## ANNOTATION

*Nedohybchenko N. O.* Optimizing the treatment of patients with severe urticaria. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 “Medicine” – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation was performed in the Department of Internal Medicine #2, Phthisiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University on the basis of the Public Non-profit Enterprise “Clinical Hospital of Emergency Medical Care of the Dnipro City Council”, Allergology Center.

The dissertation solves an important task of modern allergology - optimized tactics for the treatment of patients with severe chronic urticaria (SCU) by proving the effectiveness of using the minimum dose for omalizumab of 150 mg every 21 days intramuscularly three times based on the assessment of the quality of life of patients with SCU and dynamic clinical and laboratory monitoring.

After assessing compliance with the inclusion and exclusion criteria, 104 patients with SCU were included in this single-center prospective study with a total duration of 33 weeks. Inclusion criteria: presence of THC (28-42 points according to UAS7); age from 18 to 65 years; signing an informed consent to participate in the study; exclusion criteria: pregnancy, lactation; the presence of an active malignant neoplasm; known infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, or any active infection that requires treatment; the presence of known hypersensitivity to the studied drugs. To perform the tasks, we used patient interviews, history taking, general physical examination, determination of the activity and severity of urticaria according to the UAS7 scale, determination of quality of life indicators according to the SKINDEX-29 questionnaire, determination of serum total IgE levels before and after treatment using chemiluminescent immunoassay and serum tryptase before treatment using ImmunoCAP enzyme immunofluorescence assay. Methods of descriptive and analytical statistics were used to process the received data.

In our study, patients with SCU are mostly people of working age, most of them are women, which is consistent with the data of world studies. 54.8% of patients suffered from chronic urticaria (CU) for 5 or more years, and the median activity of urticaria on the UAS7 scale at the time of inclusion in the study was 42 (42-42) points, i.e., it was the highest possible. The median intensity of rash and pruritus on the UAS7 scale before treatment was 3 (3-3) points in both cases.

20% of patients had concomitant allergic pathology; the most common disease was allergic rhinitis (8.6%). Among diseases of the gastroenterological profile, gastroesophageal reflux disease dominated (35%), and the test for *Helicobacter pylori* infection was positive in 22% of patients.

Before treatment, 70.2% of patients had an elevated level of total IgE in blood serum, and 17.3% of the studied cohort had an elevated level of tryptase.

Before the start of treatment, a decrease in quality of life indicators was observed in all areas covered by the SKINDEX-29 questionnaire, namely, 100% of patients had severe or very severe deterioration of quality of life due to physical symptoms, 75.9% severe and very severe deterioration of the emotional sphere, 75% severe and very severe deterioration of functioning due to their disease, and according to the general assessment, 100% of patients had severe and very severe deterioration of quality of life.

In accordance with the study design, the patients were divided into two observation groups: patients of Group 1 (n=54) had relapsed CU within 3-6 months after completing the course of second-generation H1-histamine receptor antagonists and received a course of the monoclonal antibody to immunoglobulin E omalizumab in a dose of 150 mg intramuscularly every three weeks three times. Group 2 (n=50) had relapsed CU no earlier than 6 months after a previous course of second-generation H1-histamine receptor antagonists and received, according to the recommendations, first-line desloratadine 5 mg for the first four weeks and 20 mg for the next four weeks. The duration of the study was 33 weeks for patients in Group 1 (9 weeks treatment phase and 24 weeks observation phase) and 32 weeks for patients in Group 2 (8 weeks treatment phase and 24 weeks observation phase).

Individuals included in Groups 1 and 2 did not have statistically significant differences in age, gender, duration of CU, levels of tryptase and total serum IgE, as well as quality of life indicators in all domains of the SKINDEK-29 questionnaire, assessment of CU activity in points by the UAS7 scale and by the number of patients with severe urticaria, which indicates the comparability and comparability of these groups among themselves according to the studied parameters.

We found that in patients of Group 1, the appointment of omalizumab in the minimum dose made it possible to control the symptoms of urticaria already after the first injection in 15% of cases, and after the third injection there was a stable remission with no symptoms of urticaria for six months catamnestic follow-up in 92.3% of patients, against the existing 24% of subjects of Group 2, who had very severe and severe symptoms after therapy according to UAS7. It was also found that in patients of both observation groups after the treatment, the level of total IgE in blood serum decreased statistically significantly, while the proportion of patients with an elevated level of IgE remained unchanged in both groups. After the end of treatment in patients of Group 2, nine weeks after the initiation of desloratadine therapy according to the SKINDEK-29 questionnaire, 44% of cases and 46% of very severe negative effects of urticaria persisted on the emotional sphere and functioning, 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 the completion of omalizumab therapy, on the 52nd day of observation, not a single case of severe or very severe negative impact of urticaria on the quality of life was registered in any of the domains (SKINDEK-29 questionnaire). Catamnestic follow-up of patients in order to control the effectiveness of treatment by determining the activity of urticaria according to the UAS7 scale showed that within six months among patients of Group 1 7.4% of patients had recurrence of CU, and among patients of Group 2 – 42% ( $p < 0,0001$ ), with an average duration of the recurrence-free period of 2.5 (1.5-3) months. Thus, the effectiveness and justified expediency of prescribing omalizumab treatment at a minimum dose for adults of 150 mg with an interval of 21 days three

times in patients with CU, who have a recurrence of chronic dermatosis within 3 to 6 months after the second-generation histamine H1-receptor blocker therapy, has been confirmed.

In order to develop a personalized algorithm for vaccination against COVID-19 for patients with SCU and to evaluate its effectiveness and safety, 30 patients aged 24 to 63 years, mean age 52 (39-59), of whom 66.7% were women, were included in the study. The duration of the disease was, on average, 6 years, and 63.3% of patients suffered from urticaria for five years or more. All 100% of patients had a severe course of CU: from 28 to 42 points on the UAS7 scale, Me 42 (42-42) points. Among the patients with severe CU included in the study, 60% had elevated serum tryptase levels, were also older and had a higher prevalence of *H. pylori* infection in anamnesis, but a lower prevalence of concomitant allergic pathology. The level of tryptase did not correlate with the level of total IgE. Preparation for vaccination against the SARS-COV-2 virus (inactivated CoronoVAC Sinovac vaccine in 21 patients and BioNTech Pfizer COMIRNATY® mRNA vaccine in the remaining 9 patients) was carried out according to the following algorithm: 1) blood tryptase level determination; 2) with tryptase reference values ( $< 11 \mu\text{g/l}$ ), patients were prescribed 5 mg desloratadine orally 30 minutes before vaccination; with a tryptase level  $\geq 11 \mu\text{g/l}$ , patients were prescribed 20 mg of desloratadine 30 minutes before vaccination; 3) 72 hours before the planned vaccination, the patients had to stop taking drugs recognized by the European Anaphylaxis Registry as concomitant risk factors for a severe drug hypersensitivity reaction (acetylsalicylic acid, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists,  $\beta$ -blockers and proton pump inhibitors). The developed individual pre-vaccination pre-vaccination training algorithm for patients with SCU has shown its effectiveness and safety in preparing such a difficult category of patients for vaccination against SARS-CoV-2 infection, which is vital today.

23 SCU patients with a median age of 35 (31-38) years who were planning to become pregnant were included in the study, in which they received pre-gravid training with three injections of omalizumab at a dose of 150 mg at an interval of 21

days. After the first injection of omalizumab, only 21.7% of patients completely got rid of urticaria symptoms. However, after the third injection, 91.3% were symptom-free, and the remaining symptoms were of moderate intensity. The level of total serum IgE after omalizumab therapy in this cohort of patients decreased statistically significantly, however, the proportion of individuals with an elevated level did not change (78.3%). All domains of quality of life indicators according to the SKINDEX-29 questionnaire improved statistically significantly after the therapy. 78.3% became pregnant within 6 months after completion of treatment. 94.4% of patients had no recurrence of urticaria symptoms during pregnancy.

### **The novelty of the research and the obtained results.**

For the first time in the Dnipro region, a study was conducted in which isolated patients with severe CU were included, their main clinical and anamnestic characteristics and laboratory parameters were determined, and the quality of life of this category of patients was investigated.

For the first time, an algorithm was developed and applied for the treatment of patients with CU who had a relapse of CU within 3-6 months after completing a course of second-generation H1-histamine receptor antagonists, which includes the use of a minimum dose of omalizumab 150 mg intramuscularly with an interval of 21 days three times, which allowed to ensure the control of urticaria symptoms and to achieve a stable remission with the absence of urticaria symptoms, to improve the quality of life of patients. The effectiveness of the developed algorithm was statistically significantly higher than the effectiveness of standard and quadruple dosages of desloratadine.

For the first time, the appointment of omalizumab at a dose of 150 mg with an interval of 21 days three times during the planning of pregnancy to patients with CU was proposed, which led to the disappearance of symptoms and prolongation of the relapse-free course.

For the first time, the effectiveness and safety of an algorithm for preparing patients with SCU for vaccination against COVID-19 has been developed and verified, which will increase adherence to vaccination.

### **Practical significance of the obtained results.**

A treatment algorithm for patients with SCU was developed and implemented in health care institutions: patients who had a recurrence of urticaria symptoms within 3-6 months after completing a course of second-generation H1-histamine receptor antagonists are recommended to be prescribed a course of the monoclonal antibody to immunoglobulin E omalizumab in a dose of 150 mg intramuscularly every three weeks three times. The use of this algorithm makes it possible to relieve patients of symptoms of urticaria, delay the development of relapse, and also optimize direct and indirect costs, since the minimum dosage of omalizumab is used, and the extension of the relapse-free period potentially reduces the costs of treatment and disability payments.

The effectiveness of the algorithm for the pre-gravid preparation of patients with CU was also developed and tested: women with CU who are planning to become pregnant are recommended to prescribe a course of the monoclonal antibody to immunoglobulin E omalizumab in a dose of 150 mg internally as a pre-gravid preparation in order to improve the course of pregnancy and prolong the relapse-free period ulcer every three weeks three times.

A developed algorithm for preparing for vaccination against the SARS-CoV-2 virus for patients with SCU, which includes the following steps: 1) determination of blood tryptase level; 2) with tryptase reference values ( $< 11 \mu\text{g/l}$ ), patients were prescribed 5 mg desloratadine orally 30 minutes before vaccination; with a tryptase level  $\geq 11 \mu\text{g/l}$ , patients were prescribed 20 mg of desloratadine 30 minutes before vaccination; 3) 72 hours before the planned vaccination, the patients had to stop taking drugs recognized by the European Anaphylaxis Registry as concomitant risk factors for a severe drug hypersensitivity reaction (acetylsalicylic acid, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists,  $\beta$ -blockers and proton pump inhibitors). Its effectiveness and safety have been verified.

**The scientific provisions of the dissertation are implemented and used in the scientific and pedagogical process** of the department of internal medicine 2, phthiology, occupational diseases and clinical immunology of the Dnipro State

Medical University (Dnipro), the department of phthysiology with the course of clinical immunology of the Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrogova (Vinnytsia), Department of Clinical Immunology and Allergology of Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi (Lviv), Department of Propedeutics of Internal Medicine No. 2 and Nursing of Kharkiv National Medical University (Kharkiv).

**The practical provisions of the dissertation are implemented and used in the treatment and diagnostic process** of the Municipal Center for the Treatment of Occupational Diseases and the therapeutic department of the municipal non-profit enterprise "City Clinical Hospital No. 4" of the Dnipro City Council (Dnipro), the city allergological center of the Municipal Non-Profit Enterprise "Clinical Emergency Medical Hospital" Dnipro City Council (Dnipro), Center for Allergic Diseases of the Upper Respiratory Tracts of the State Institution "Institute of Otolaryngology named after Prof. O. S. Kolomiichenko of the National Academy of Sciences of Ukraine" (Kharkiv), the private clinic "AirDOC" and the Medical Center "DIVERO" (Kyiv).

**Publications.** The main provisions of the dissertation work were published in 8 scientific works, including 6 articles, of which 2 articles were in publications indexed in the Web of Science system, 4 articles in specialized publications, 2 abstracts in the materials of congresses and scientific-practical conferences.

*Keywords: urticaria, chronic forms of dermatosis, quality of life, rash, itching, immunoglobulin E, monoclonal antibodies, antihistamines, serum tryptase, quality of life, SARS-CoV-2 vaccination, COVID-19 vaccination, pre-pregnancy preparation, pregnant women.*



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Оптимізація лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку. Медичні перспективи. 2023;28(3):36-45. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.3.288930 (*Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті*)
2. Dytiatkovska Y. M., Nedohybchenko N. O. The quality of life of patients with frequently reccuring urticaria and the effect of different treatment methods. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023;2(169):185-196. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-185-196. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті*)
3. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Ефективність та безпечність підготовки до вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів із хронічною рецидивуючою кропив'янкою. Астма та алергія. 2023;2:30–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-30-34. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті*)
4. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО, Василенко ТВ. Особливості прегравідарного періоду у жінок з кропив'янкою, що часто рецидивує. Астма та алергія. 2021;1:17-22. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-17-22. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті*)
5. Дитятковська ЄМ, Бендецька ЮВ, Родкіна ІА, Недогибченко НО. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки. Медичні перспективи. 2019;24(4):89-83. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.4.189327. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні*

*груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)*

6. Dityatkovska E, Nedogibchenko N, Vasylenko T, Koretskaya E. Features of the pre-pregnancy period in women with urticaria, which often recur. *Sciences of Europe*. 2021;74:8-11. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-74-8-11. *(Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)*

7. Dityatkovska E, Nedogibchenko N. Treatment of recurrent chronic urticaria. *Allergy*. 2020;75: 1694-1694.

8. Недогибченко Н.О., Корецкая Е.В. Тактика ведення жінок з антигістамін-рефрактерною кропив'янкою у прегравідарний період. IV International Scientific and Practical Conference "Science, education, innovation: topical issues and modern aspects", October 4-5, 2021 in Tallinn, Estonia. С.272-273.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	34
1.1 Епідеміологія та соціально-економічний тягар хронічної кропив'янки.....	34
1.2 Патофізіологія, клінічні прояви та діагностика хронічної кропив'янки.....	39
1.3 Фактори, які обтяжують перебіг хронічної кропив'янки.....	45
1.4 Сучасні фармакологічні та нефармакологічні принципи ведення пацієнтів із хронічною кропив'янкою.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	52
2.1 Дизайн дослідження.....	52
2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження.....	56
2.3 Методи досліджень.....	57
2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження.....	60
2.3.2 Анкетування .....	61
2.3.3 Лабораторні методи дослідження.....	67
2.4 Методи статистичної обробки матеріалу.....	69
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ХРОНІЧНОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ.....	71
3.1 Визначення клініко-анамнестичних характеристик та основних лабораторних показників пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою.....	71
3.2 Визначення впливу тяжкої хронічної кропив'янки на показники якості життя пацієнтів.....	73

3.3 Порівняння клініко-анамнестичних і лабораторних показників та впливу захворювання на параметри якості життя у пацієнтів основних груп дослідження.....	75
3.4 Узагальнення результатів дослідження.....	79
<b>РОЗДІЛ 4 ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОМАЛІЗУМАБУ І ДЕЗЛОРАТАДИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ХРОНІЧНУ КРОПИВ'ЯНКУ.....</b>	<b>82</b>
4.1 Порівняння динаміки клінічних проявів кропив'янки у пацієнтів, які приймають омалізумаб або дезлоратадин, та результати катамнестичного спостереження.....	82
4.2 Вплив омалізумабу у порівнянні з дезлоратадином на рівень IgE у хворих на тяжку хронічну кропив'янку.....	88
4.3 Вплив омалізумабу у порівнянні з дезлоратадином на якість життя пацієнтів.....	89
4.4 Узагальнення результатів дослідження.....	98
<b>РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ПЕРЕДВАКЦИНАЛЬНОЇ (ПРОТИ ВІРУСУ SARS-COV-2) ПІДГОТОВКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ХРОНІЧНОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ .....</b>	<b>101</b>
5.1 Ефективність підготовки до вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою.....	101
5.2 Узагальнення результатів дослідження.....	107
<b>РОЗДІЛ 6 ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ХРОНІЧНУ КРОПИВ'ЯНКУ.....</b>	<b>109</b>
6.1 Особливості прегравідарного періоду у жінок із тяжкою хронічною кропив'янкою та ефективність застосування омалізумабу з метою досягнення тривалої ремісії.....	109
6.2 Узагальнення результатів дослідження.....	115
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>117</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>121</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>123</b>

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	124
ДОДАТКИ.....	142

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

АПФ	- ангіотензинперетворюючий фермент;
АР	- алергічний риніт;
БА	- бронхіальна астма;
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВШ	- відношення шансів;
ГЕРХ	- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба;
ДЖВШ	- дискінезія жовчовивідних шляхів;
ДІ	- довірчий інтервал;
ІФА	- імунофлуоресцентний ферментний аналіз;
ІХЛА	- хемілюмінесцентний імуноаналіз;
ЖКХ	- жовчнокам'яна хвороба;
НПЗП	- нестероїдні протизапальні препарати;
ПКС	- паритет купівельної спроможності;
СРБ	- С-реактивний білок;
ТХК	- тяжка хронічна кропив'янка;
ХК	- хронічна кропив'янка;
ШЗЕ	- швидкість зсідання еритроцитів;
$\beta$ -ХГЧ	- бета-хоріонічний гонадотропін;
AUC	- Area Under the Curve;
cKit	- тирозинкіназний рецептор III типу;
C5a	- фрагмент а компонента системи комплементу C5;
C5aR	- рецептор компонента комплементу 5a;
COVID-19	- COronaVirus Disease (коронавірусна хвороба);
CRTh2	- Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells (молекула, гомологічна рецептору хемоаттрактанта, експресується на клітинах Th2);
DAMP	- Damage-associated molecular pattern (молекулярний патерн, пов'язаний з пошкодженням);

ECP	- Eosinophilic cationic protein (еозінофільний катіонний білок);
FcεRI	- високоафінний рецептор Fc-ділянки імуноглобуліну E;
IgE	- імуноглобулін E;
IgG	- імуноглобулін G;
IL-24	- інтерлейкін-24;
IL-4Rα	- рецептор інтерлейкіна 4;
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i> ;
HR-QoL	- якість життя, пов'язана зі здоров'ям;
M	- mean (середня величина);
MBP	- Myelin basic protein (Основний білок мієліну);
Me	- median (медіана);
MRGPRX2	- MAS related GPR family member X2 (компонент X2 рецептора, зв'язаного з G-білком, який зв'язаний з Mas);
OR	- odd ratio (відношення шансів);
PAF	- фактор активації тромбоцитів;
PAMP	- pathogen-associated molecular pattern (молекулярний патерн, пов'язаний із патогеном);
PAR	- рецептори, активовані протеазою;
PGD2	- простагландин D2;
R	- Spearman correlations (коефіцієнта кореляції Спірмена);
ROC	- Receiver Operating Characteristic;
SARS-CoV-2	- Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (тяжкий гострий респіраторний синдром, пов'язаний із коронавірусом 2 типу);
SCF	- фактор стовбурових клітин;
Siglec-8	- Sialic acid-binding Ig-like lectin 8 (Ig-подібний лектин 8, що зв'язує сіалову кислоту);
SD	- standard deviation (середньоквадратичне відхилення);
TLR	- Toll-like receptor (Толл-подібні рецептори);
TPO	- тиреоїдна пероксидаза;

TSLP-R - thymic stromal lymphopoietin protein receptor (білковий рецептор лімфопоетину стромы тимуса);

UAS7 - Urticaria Activity Score (шкала активності кропив'янки);

$\chi^2$  – Chi-square (Хі-квадрат).



## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Протягом останніх років постійно зростає кількість резистентних до лікування хронічних форм дерматозів, які значно знижують працездатність і погіршують якість життя. Більш ніж у половини пацієнтів неможливо визначити ймовірне походження дерматозу, що говорить про виникнення спонтанної (ідіопатичної) форми хронічної кропив'янки (ХК), поширеність якої наразі оцінюється у 2 % населення планети (1,2). Пухирі (40 %), ангіоневротичний набряк (20 %) або обидва симптоми разом (40 %) є складовими частинами рецидивуючого захворювання, відомого як ХК (2). Ці симптоми викликані активацією та дегрануляцією опасистих клітин шкіри, вивільненням гістаміну та інших медіаторів (3) і тривають більше шести тижнів поспіль у більшості пацієнтів (2).

ХК - серйозний стан, який впливає на якість життя пацієнтів, обмежує повсякденну активність (4), більш поширений у жінок і частіше супроводжується супутньою депресією та/або тривогою (3). Стан здоров'я та суб'єктивне самопочуття при ХК гірші, ніж у здорових осіб та осіб з респіраторною алергопатологією, а дослідження ступеня та характеру втрати працездатності при різних видах кропив'янки показало широкий діапазон оцінок HR-QoL (якість життя, пов'язана зі здоров'ям) (5). До того ж, пацієнти з ХК оцінюють стан свого здоров'я так само важким, як і пацієнти з ІХС (6).

Наразі відповідно до міжнародних рекомендацій EAACI (2) метою терапії ХК є досягнення ремісії, контролю над захворюванням та нормалізації якості життя. Застосування блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління (біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастіну, фексофенадину, левоцетизину, 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 (2,7), при їх недостатній ефективності призначається терапія третьої лінії – гуманізоване моноклональне антитіло проти IgE - омалізумаб (8,9). За результатами опублікованих світових досліджень, ефективність лікування молекулами H1-гістаміноблокаторів другого покоління є відносно низькою – призначення одного неседативного антигістамінного препарату в стандартному дозуванні ефективно менше, ніж у половини пацієнтів із ХК (10,11); а після призначення чотирьохкратного дозування цих препаратів, у 1/4–1/3 хворих кропив'янка рецидивує, тож близько 30 % хворих на ХК за статистикою отримуватимуть терапію третьої лінії.

За даними огляду літератури з проблеми лікування та контролю тяжкої хронічної кропив'янки (ТХК) є рекомендації щодо використання омалізумабу у різних дозуваннях - від 75 мг щомісяця до 600 мг кожні 2 тижні із сумарною кількістю доз від 3 до 12 (12–20), і єдиної думки щодо мінімальної ефективної дози омалізумабу для лікування ТХК на сьогодні немає. Важливо пам'ятати, що в Україні на сьогодні відсутні відшкодування на лікування цієї когорти пацієнтів, і тому закупівля омалізумабу лягає тягарем на особистий бюджет хворого та його сім'ї, що значно збільшує економічний тягар хвороби у випадку неефективності попередньо проведеної терапії блокаторами H1-гістамінових рецепторів другого покоління.

Європейська академія алергології та клінічної імунології визнає ХК однією з найбільш актуальних проблем в сучасній алергології (2), яка має значний економічний тягар на систему охорони здоров'я та пацієнтів (21), тож, вивчення шляхів оптимізації лікувальної тактики, яка може полегшити перебіг захворювання і зменшити витрати пацієнта та системи охорони здоров'я, є клінічно, науково та економічно обґрунтованим.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання

та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств та мешканців промислового регіону» (державний реєстраційний № 0117U004787), термін виконання 01.2017–12.2020 р. р. та «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання, алергічних та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств і мешканців промислового регіону» (державний реєстраційний № 0120U102747), термін виконання 01.2021–01.2024 р. р.

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

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-анамнестичні та лабораторні характеристики пацієнтів із ТХК.
2. Вивчити вплив терапії омалізумабом в дозі 150 мг за схемою кожні 21 добу внутрішньом'язово тричі у порівнянні із дезлоратадином на активність кропив'янки.
3. Дослідити показники якості життя хворих на ТХК та вивчити вплив омалізумабу у дозуванні 150 мг з інтервалом 21 день тричі у порівнянні з дезлоратадином на якість життя пацієнтів.
4. Вивчити вплив терапії омалізумабом в дозі 150 мг за схемою кожні 21 добу внутрішньом'язово тричі у порівнянні із дезлоратадином на рівень загального сироваткового Ig E.
5. Розробити персоналізований алгоритм лікування ТХК у жінок, які планують вагітність, та перевірити його ефективність.
6. Розробити персоналізований алгоритм підготовки до вакцинації від COVID-19 для хворих на ТХК та оцінити його ефективність.

*Об'єкт дослідження:* активність симптомів кропив'янки у хворих на ТХК.

*Предмет дослідження:* ефективність терапії омалізумабом в дозі 150 мг за схемою кожні 21 добу внутрішньом'язово тричі для оптимізації лікувальної тактики хворих на ТХК.

*Методи дослідження:* загальноприйняті клініко-анамнестичні (аналіз медичної документації, скарг, вивчення анамнезу захворювання і життя, фізикальне обстеження); анкетування для визначення показників якості життя хворих (опитувальник SKINDEX-29) та оцінки активності кропив'янки (шкала UAS7); лабораторні (визначення рівня триптази сироватки крові, загального IgE сироватки крові); методи описової та аналітичної статистики для обробки отриманих результатів.

#### **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Вперше у Дніпровському регіоні було проведено дослідження, в яке були включені пацієнти ізольовано із ТХК, визначено їх основні клініко-анамнестичні характеристики та лабораторні показники, досліджено стан якості життя цієї категорії хворих.

Вперше розроблений та застосований алгоритм лікування хворих на ТХК, які мали рецидив ТХК протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління, який включає в себе застосування мінімальної дози омаліумабу 150 мг внутрішньом'язово з інтервалом 21 добу тричі, що дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки та досягти стійкої ремісії з відсутністю симптомів кропив'янки, покращити якість життя пацієнтів. Ефективність розробленого алгоритму була статистично значущо вища за ефективність застосування стандартного та чотирьохкратного дозувань дезлоратадину.

Вперше запропоновано призначення під час планування вагітності пацієнткам із ТХК омаліумабу в дозі 150 мг з інтервалом 21 доба тричі, що призводило до зникнення симптомів та пролонгації безрецидивного перебігу.

Вперше розроблено та перевірено ефективність алгоритму підготовки хворих на ТХК до вакцинації від COVID-19, що дозволить підвищити прихильність до вакцинації та проводити вакцинацію цієї категорії пацієнтів без ускладнень.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Розроблений та впроваджений в закладах охорони здоров'я алгоритм лікування хворих на ТХК: пацієнтам, які мали рецидив симптомів кропив'янки протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління рекомендується призначати курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів E омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі. Застосування цього алгоритму дозволяє позбавити пацієнтів симптомів кропив'янки, відтермінувати розвиток рецидиву, а також оптимізувати прямі та непрямі витрати, оскільки застосовується мінімальне дозування омалізумабу, а подовження безрецидивного періоду потенційно знижує витрати на лікування та оплату непрацездатності.

Також розроблено і перевірено ефективність алгоритму прегравідної підготовки пацієток із ТХК: жінкам, хворим на ТХК, які планують вагітність, в якості прегравідної підготовки з метою поліпшення перебігу вагітності та подовження безрецидивного періоду рекомендується призначати курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів E омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі.

Розроблений алгоритм підготовки до вакцинації від вірусу SARS-CoV-2 хворих на ТХК, який включає в себе наступні кроки: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази ( $< 11$  мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості

(ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи). Перевірена його ефективність.

**Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі** кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (місто Дніпро), кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (місто Вінниця), кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (місто Львів), кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету (місто Харків).

**Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі** міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), міського центру з лікування професійних хвороб та терапевтичного відділення комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (місто Київ), приватної клініки «AirDOC» та Медичного центру «DIVERO» (місто Київ).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачкою під керівництвом доктора медичних наук, професора Дитятковської Євгенії Михайлівни. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук та вивчення літературних джерел, проаналізовано сучасний стан проблеми. Спільно з науковим керівником сформульовано тему роботи, сплановані етапи роботи, визначено мету та задачі дослідження, обговорено отримані результати. Здобувач особисто

проводила відбір пацієнтів із ТХК, їх курацію, обстеження та інтерпретацію результатів, проведені систематизація і статистичний аналіз отриманих даних. Дисертанткою самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації, підготовлені виступи на конференціях, опубліковані наукові статті та тези.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на XVII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини», 20-21 травня 2020 року (місто Дніпро), EAACI Congress 2020 goes digital! Bridging Innovations into Allergy and Asthma Prevention, 06-08 червня 2020 року, Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю DNIPRO ALLERGOSUMMIT 24-25 червня 2020 року (місто Дніпро), EAACI Congress Skin Allergy Meeting 12-13 березня 2021 року, Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю DNIPRO ALLERGOSUMMIT 06-07 квітня 2021 року (місто Дніпро), науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні», 06-07 квітня 2021 року (м. Дніпро), XVIII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини», 19-20 травня 2021 року (місто Дніпро), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «ДніпроПрофі. Мультиmodalний підхід до профілактики, моніторингу та терапії професійних захворювань» 29-30 вересня 2022 року (місто Дніпро), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю DNIPRO ALLERGOSUMMIT 05-06 квітня 2023 року (місто Дніпро).

### **Обсяг і структура дисертації.**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 155 сторінках друкованого тексту. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, чотири розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури, що містить 149 посилання (12 – кирилицею, 137 –

латиницею), 82 % за останні 10 років і 13 додатків. Роботу ілюстровано 6 таблицями та 42 рисунками.

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 8 наукових працях, серед яких 6 статей, з них 2 статті – у виданнях, що індексуються у системі Web of Science, 4 статті у фахових виданнях, 2 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Епідеміологія та соціально-економічний тягар хронічної кропив'янки

Хронічна кропив'янка (ХК) характеризується появою уртикарного висипу (пухирі), ангіоневротичного набряку або обох цих симптомів тривалістю більше 6 тижнів, при цьому ураження виникають спонтанно (хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК)) або у відповідь на визначені та відтворювані тригери, такі як механічне тертя, холод, тепло, сонячне випромінювання, тиск або фізичне навантаження (хронічна індукована кропив'янка) (1,2).

ХК поширена у всіх країнах світу, і її поширеність зросла в 2-10 разів за останнє десятиліття (22–25). В нещодавніх систематичному огляді і мета-аналізі було повідомлено про загальну поширеність ХК протягом життя на рівні 4,4 % та загальну одномоментну поширеність ХК на рівні 0,7 %, коливаючись від 0,1 % у Північній Америці і 0,5 % у Європі до 1,4 % та 1,5 % у країнах Латинської Америки та Азії відповідно (26). Дані про поширеність в Африці відсутні, але, схоже, уражені всі етнічні групи, а поширеність може відрізнятися в різних популяціях або через генетику, або через особливості способу життя (4).

ХК вражає переважно дорослих молодого та середнього віку (27), із середнім віком початку захворювання у пацієнтів від двадцяти п'яти до сорока років (26,28–30). Однак, останні дослідження показують, що діти та люди похилого віку страждають однаково (4). Повідомлялося про поширеність на рівні 1,4 % у осіб молодших за 18 років (31) і 1 % серед дітей віком до 14 років

(32). Даних про літніх пацієнтів є недостатньо, але пацієнти віком старше 65 років складають 10-21,7 % випадків ХК (33,34).

ХК частіше зустрічається у жінок (до 80 %) (26,28,29,34,35), але ця різниця статистично незначуща ні у дітей віком до 15 років (22,32), ні у людей похилого віку (33), а також менше проявляється в азійських популяціях (22).

Справжня поширеність ХК з ізольованим ангіоневротичним набряком (без пухирів) невідома, але вважається, що становить приблизно 10 % усіх випадків ХК (36). Це рідше, ніж її поширеність з ангіоневротичним набряком і пухирями разом, та ізольовано із пухирями. У пацієнтів з рецидивуючим ангіоневротичним набряком без пухирів необхідно шляхом збору анамнезу та відповідної подальшої діагностики виключити спадкові форми, наприклад, спадковий ангіоневротичний набряк та інші форми брадикініноопосередкованого ангіоневротичного набряку, наприклад, ангіоневротичний набряк, індукований інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (2).

HR-QoL (якість життя, пов'язана зі здоров'ям) суттєво порушується у пацієнтів з ХК (11). Серед інших захворювань із шкірними проявами ХК є одним з тих, що призводять до найсильніших порушень HR-QoL (37). Основні фактори, відповідальні за вплив ХК на фізичний, соціальний та емоційний компоненти здоров'я, включають раптову та непередбачувану появу пухирів і ангіоневротичного набряку та свербіж (38), що дуже засмучує та має серйозний вплив на сон і самопочуття пацієнтів (12,39). Багато пацієнтів із ХК мають щоденні або майже щоденні ознаки та симптоми (38), які часто виникають увечері, вночі або рано вранці (40), але їх точний час і місце, тривалість і тяжкість можуть суттєво змінюватися з дня на день (38). Відповідно, хворі на ХК живуть у постійному стані очікування нової появи пухирів і ангіоневротичного набряку, можуть мати страх задухи (13) і багато пацієнтів відчувають, що втрачають контроль над своїм життям (6). Інші негативні емоції включають невпевненість у собі, збентеження (6), почуття смутку і розчарування (41,42), втому і дратівливість, слабкість і тривожність

(6,35,41,43). Це часто ще більше посилюється через недооцінку тягаря хвороби іншими, включаючи лікуючих лікарів (36,43). ХК призводить до порушення сну і когнітивних функцій (6,35,41,44), і має великий вплив на соціальні взаємодії, працездатність (35,41), повсякденне життя (6,35,45), включаючи міжособистісні стосунки та статеве життя (6,46).

Порушення HR-QoL загалом корелює з активністю захворювання (35,47), однак, певно, існують додаткові фактори впливу, оскільки кореляційний зв'язок HR-QoL з показником активності кропив'янки протягом 7 днів (UAS7) не сильний (47). Вік і стать впливають на деякі параметри якості життя людини (48), але такі супутні захворювання, як тривога та депресія, викликають сильніші порушення HR-QoL (49).

Свербіж і тяжкість кропив'янки, а також страх перед нападами ангіоневротичного набряку в основному можуть викликати труднощі зі сном або надто раннє пробудження, що супроводжується втомуою і погіршенням фізичного та емоційного благополуччя протягом дня (44).

За результатами нещодавнього мета-аналізу опублікованих даних встановлено, що майже кожен третій пацієнт із ХК має принаймні один супутній психічний розлад (50). Серед цих супутніх захворювань найбільш поширеними є депресія, тривога та соматоформні розлади (51). Загалом, наявність депресії у пацієнтів із ХК пов'язана із більш значним погіршенням якості життя (49). Останні дослідження свідчать про те, що ХК сприяє розвитку коморбідної депресії (52), оскільки частота коморбідної депресії зростає з тривалістю ХК. Крім того, вважається, що стрес, який є основною причиною розвитку депресії, сприяє розвитку та тяжкості та/або тривалості ХК (53). З іншого боку, тривалі симптоми ХК також можуть стати джерелом стресу, а отже, супутніх психічних захворювань. Таким чином, оцінка стану психічного здоров'я та його корекція є важливими елементами лікування ХК (54). Проте, чи пов'язаний тягар симптомів у пацієнтів із ХК із тяжкістю коморбідної депресії, майже невідомо. Найважливіше те, що наразі немає інформації про те, як ХК і депресія пов'язані на молекулярному рівні (51).

ХК також впливає на членів родин та партнерів пацієнтів і значно погіршує сексуальне функціонування. Жінки з ХК мають знижений загальний індекс жіночої статевої функції порівняно з контрольною групою суб'єктів, і 2 з 3 пацієнок мають сексуальну дисфункцію, яка пов'язана з наявністю захворювання (46).

Тягар ХК може бути значним. Опубліковані дані щодо пацієнтів із хронічною кропив'янкою вказують на те, що зазвичай повідомляють про скарги на втому, біль, недосипання або безсоння, часто через постійний свербіж, що супроводжує їх захворювання (55). Видимі ураження шкіри можуть призвести до емоційного розладу та відходу від соціальної діяльності (56). Окрім фізичних та емоційних наслідків, деякі дані вказують на те, що симптоми ХК можуть нести значний соціально-економічний тягар через поєднання прямих витрат на охорону здоров'я та втрати продуктивності праці (57).

Хоча існує деяка література про взаємозв'язок між ХК, економічними наслідками та якістю життя, дослідження в цій галузі залишаються обмеженими, включаючи кілька досліджень, проведених серед європейців із цим захворюванням. Однак, не було проведено жодного дослідження, яке б описувало гуманістичний та економічний тягар в рамках загального опитування населення (56,58).

Дослідження ASSURE продемонструвало високий вплив ХК на продуктивність праці. Загальне порушення працездатності мали 27 % пацієнтів, більше 20 % працюючих пацієнтів повідомляли про втрату принаймні 1 години роботи за попередні 7 днів. Основними причинами, що впливають на працездатність пацієнтів, є свербіж (40%) та ангіоневротичний набряк (28%) (35). Дослідження AWARE в Європі підтвердило високу частоту втрачених робочих днів через ХК (27,29,30) подібно до середнього або тяжкого псоріазу (41). У Центральній/Південній Америці загальне порушення працездатності було значно вищим порівняно з Європою, що було пов'язано з вищою активністю захворювання в регіоні (28).

Прямі витрати на ХК (наприклад, ліки, регулярні амбулаторні візити, невідкладна допомога, госпіталізація, лабораторні дослідження) високі. Останні дослідження оцінили середні загальні прямі витрати на пацієнта на рік становить близько 900 доларів за паритетом купівельної спроможності (ПКС\$) в Італії та 2400 доларів США за ПКС у Франції, де лікування та стаціонарні витрати є основними факторами (41,59). Непрямі витрати на одного пацієнта на рік були ще вищими і коливалися приблизно від 6550 ПКС\$ у Франції до 15 550 ПКС\$ у Німеччині, з втратою продуктивності праці у якості головного фактору (41). Високі витрати на лікування ХК також були підраховані в Азії (60). У США пацієнти з ХК мали вищі показники використання ресурсів охорони здоров'я порівняно з контрольною групою (коефіцієнт витрат 1,71, 2,39 і 2,07 для стаціонарних, невідкладних та амбулаторних візитів відповідно) (61).

Вартість лікування ХК може бути високою, особливо при використанні омалізумабу, в той же час, за результатами дослідження, проведеного в Нідерландах, омалізумаб є економічно ефективним порівняно з терапією антигістамінними препаратами завдяки своїй високій ефективності і безпеці з подальшим зниженням споживання ресурсів охорони здоров'я і нижчими непрямими витратами, пов'язаними зі зменшенням кількості пропусків роботи через стан здоров'я (62).

Дуже важко порівнювати економічні витрати на лікування ХК з іншими захворюваннями через різні реалії системи охорони здоров'я в кожній країні та різні використовувані методи розрахунку. Однак, економічний тягар, зареєстрований для ХК, є подібним до тягара псоріазу в США (приблизно 6290 дол. США/пацієнт/рік у 2013 р.) (63) і в Німеччині (близько 6200 ± 9020 дол. США) (64) і до тягара лікування atopічного дерматита середнього та важкого ступеня, де прямі, непрямі та власні витрати, розраховані для пацієнтів у Німеччині, становили близько 8315 дол./пацієнт/рік (65).

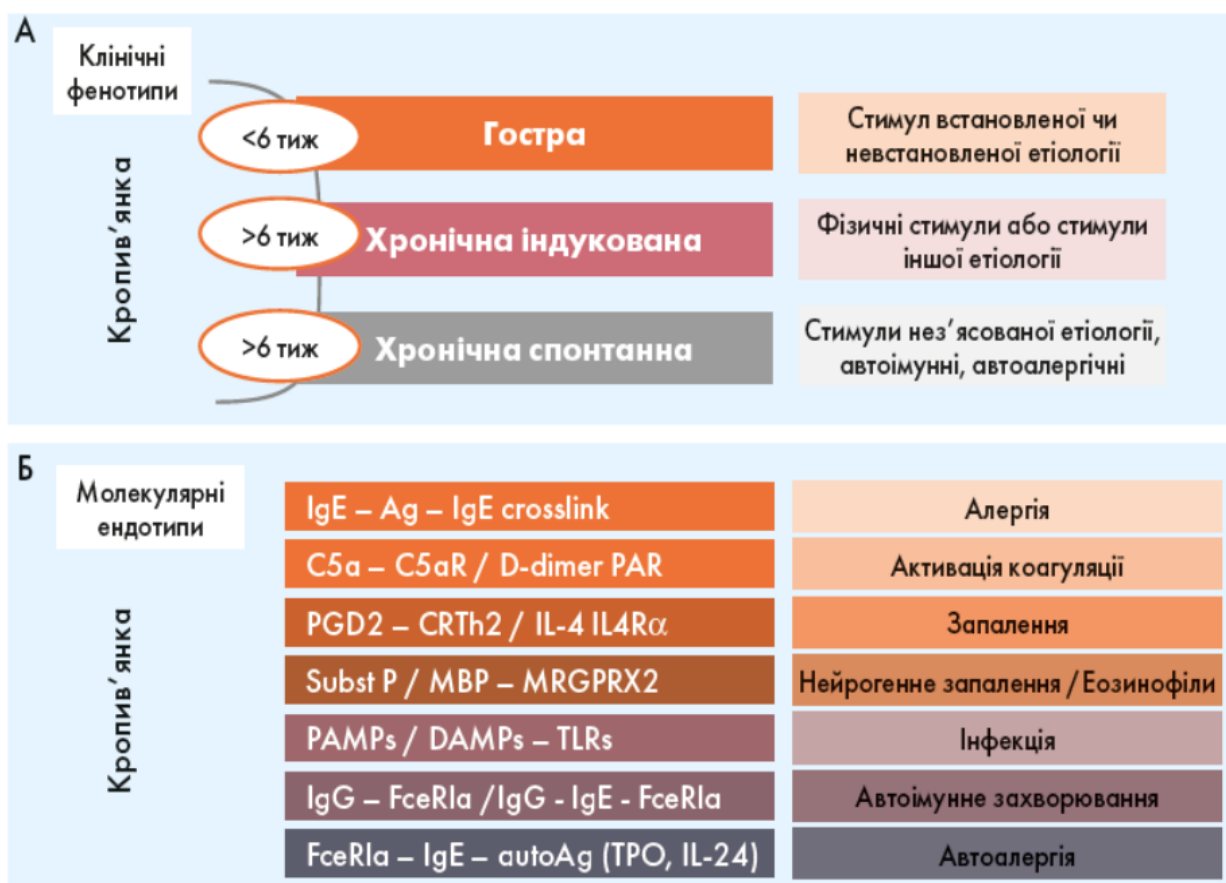
## 1.2 Патофізіологія, клінічні прояви та діагностика хронічної кропив'янки

Хоча кропив'янка завжди вважалася захворюванням, спричиненим опасистими клітинами, тепер відомо, що вона включає порушення регуляції як опасистих клітин, так і базофілів з їх подальшою активацією та дегрануляцією, а також відомо, що у процесі беруть участь і інші клітини, наприклад, еозинофіли, Т- і В-лімфоцити, епітеліальні та ендотеліальні клітини (66). Опасисті клітини, що знаходяться в тканинах, можуть активуватися кількома тригерами, імунологічними та не імунологічними, що підкреслює їхню роль у вродженій імунній відповіді на агресори шкіри та слизової оболонки (67). Дегрануляція опасистих клітин може бути викликана активацією кількох мембранних білків як наслідок перехресного зшивання алергенів, що розпізнаються молекулами IgE, приєднаними до високоафінних рецепторів Fc-ділянки імуноглобуліну E (FcεRI) на мембрані. На мембрані опасистих клітин є багато інших рецепторів, які також можуть активувати її, як-от рецептор компонента комплементу 5a (C5aR) для анафілотоксинів системи комплементу (C5a), молекула, гомологічна рецептору хемоаттрактанта, експресується на клітинах Th2 (CRTh2) для простагландину D2 (PGD2), компонент X2 рецептора, зв'язаного з G-білком, який зв'язаний з Mas (MRGPRX2) для нейропептидів (як субстанція P), або протеаз і катіонних білків (як основний білок мієліну (MBP) і еозинофільний катіонний білок (ECP)), тирозинкіназний рецептор III типу (cKit) для фактора стовбурових клітин (SCF), інших важливих рецепторів цитокінів, таких як рецептор інтерлейкіна 4 (IL-4Rα) і білковий рецептор лімфопоєтину стріми тимуса (TSLP-R), різних типів Толл-подібних рецепторів (TLR) для розпізнавання молекулярного патерну, пов'язаного із патогеном (PAMP) і молекулярного патерну, пов'язаного з пошкодженням (DAMP), а також деяких інгібіторних рецепторів, таких як Ig-подібний лектин 8, що зв'язує сіалову кислоту (Siglec-8), для зниження регуляції шляхів активації (68). Коагуляційний шлях також пов'язаний з дегрануляцією опасистих клітин через рецептори, активовані

протеазою (PAR) з утворенням тромбіну та D-димеру. Нещодавно було запропоновано два основні механізми патогенезу ХК. Перший включає дисрегуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів у опасистих клітинах і базофілах, що призводить до дефектів у передачі або функції цих клітин. Другий передбачає розвиток аутоантитіл IgG до FcεRI або IgE як на опасистих клітинах, так і на базофілах (аутоімунний тип II) або участь аутоантитіл IgE, спрямованих на аутоантигени, наприклад, тиреоїдну пероксидазу (ТРО), ДНК, інтерлейкін-24 (IL-24) (аутоімунний тип I або аутоалергія) (69,70). Гістамін та інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів (PAF), триптаза, лейкотрієни та цитокіни, що вивільняються з активованих опасистих клітин шкіри, призводять до активації сенсорних нервів, вазодилатації та екстравазації плазми, а також залучення клітин до уртикарних уражень (68). В той же час, інші механізми, такі як активація та модуляція мастоцитів (71), а також різні еліситори, такі як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), теж можуть брати участь у патогенезі кропив'янки (2).

На шкірі, ураженій пухирями, спостерігається змішаний запальний периваскулярний інфільтрат різної інтенсивності, що складається з Т-клітин, еозинофілів, базофілів та інших клітин. Некроз судинної стінки, - характерна ознака уртикарного васкуліту, не виникає при кропив'янці (72). На неуражених ділянках шкіри пацієнтів із ХК спостерігається посилена регуляція молекул адгезії, інфільтрація еозинофілами, змінена експресія цитокінів (73), а іноді – від легкого до помірного збільшення кількості опасистих клітин (74). Ці результати підкреслюють складну природу патогенезу кропив'янки, яка має багато особливостей на додаток до вивільнення гістаміну з опасистих клітин шкіри (2).

Завдяки численним способам активації опасистих клітин і участі великої кількості інших видів клітин і біологічних молекул у цьому процесі стає можливим виділити різні ендотипи (молекулярні шляхи), які можна побачити серед клінічних фенотипів (рис. 1.1).



Примітки. Ag – антиген або алерген; C5aR – рецептор до C5a; PAR – рецептор, активований протеазою; PGD2 – простагландин D2; CRTh2 – гомологічна хемоатрактантному рецептору молекула, експресована на TH2-клітинах; IL-4 – інтерлейкін 4; IL-4R $\alpha$  – альфа-ланцюг рецептора IL-4; Subst P – речовина P; MBP – головний лужний білок; MRGPRX2 – рецептор X2 опасистих клітин, пов'язаний із G-білком; Eos – еозинофіли; PAMP – патоген-асоційовані молекулярні структури; DAMP – пов'язані з пошкодженням молекулярні структури; TLRs – Toll-подібні рецептори; Fc $\epsilon$ R1a – високоафінний рецептор IgE; TPO – пероксидаза ЩЗ; IL-24 – інтерлейкін-24.

Рис. 1.1 Клінічні фенотипи кропив'янки за її тривалістю (менше або більше 6 тиж) і за наявністю чи відсутністю факторів, що її провокують (індукована або спонтанна) (67,75) {<https://health-ua.com/article/70374-problema-hronchno-kropivyanki-chastina-1-epdemologiya-munopatogenez-suputn-z>}

При цьому едотипування цього захворювання дає можливість для визначення конкретних молекулярних мішеней, на які потенційно можуть впливати препарати біологічної терапії (рис. 1.2).



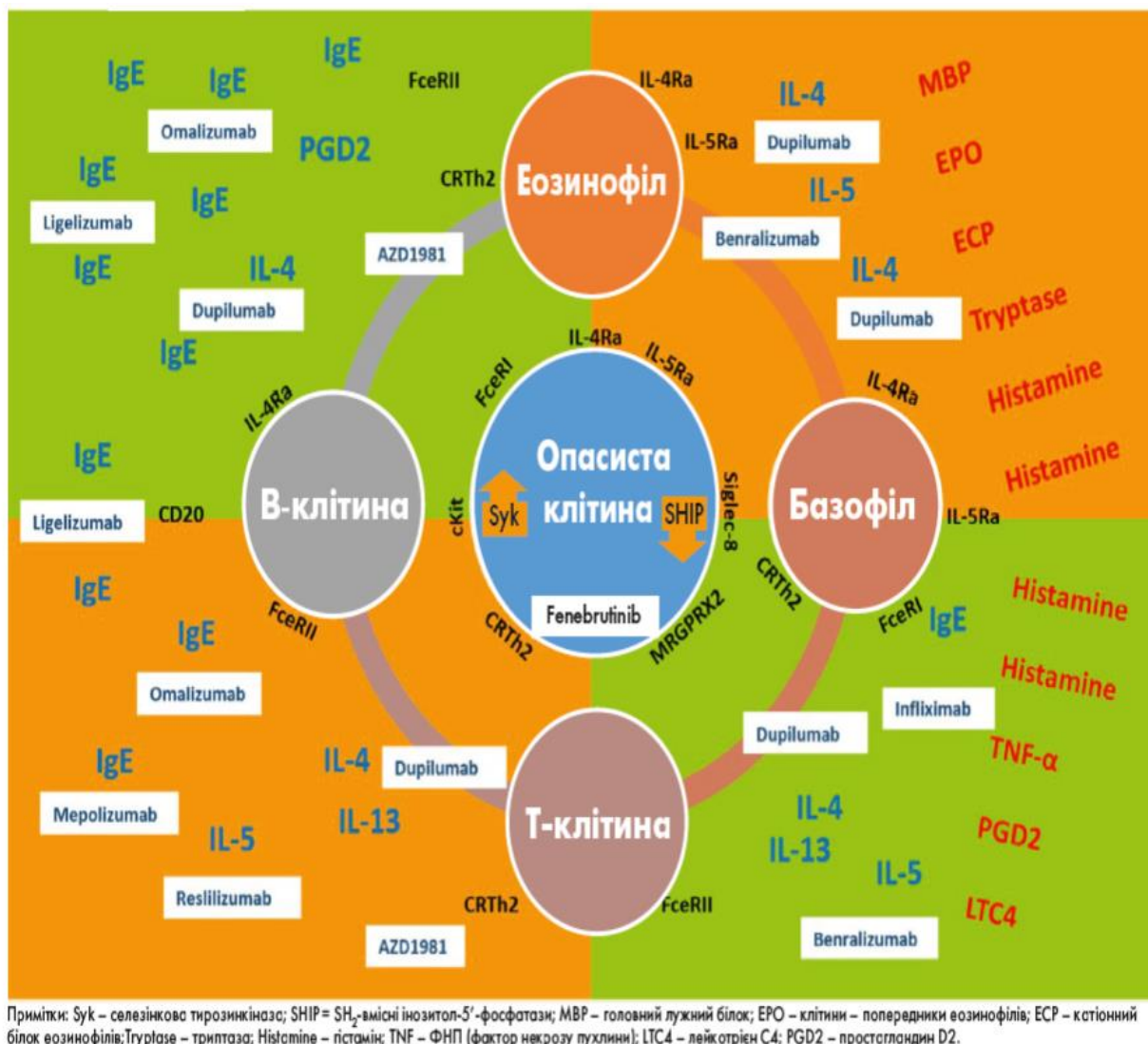


Рис. 1.2 Потенційні мішені для лікування хронічної кропив'янки імунобіологічними препаратами (67,75) {<https://health-ua.com/article/70374-problema-hronchno-kropivyanki-chastina-1-epdemologiya-munopatogenez-suputn-z>}

Кропив'янка характеризується появою пухирів та/або ангіоневротичного набряку, які мають певні ознаки.

Пухирі при кропив'янці мають три характерні особливості (2):

- різко обмежений поверхневий центральний набряк різного розміру та форми, майже завжди оточений рефлекторною еритемою;
- свербіж або іноді печіння;

- швидкоплинний характер, коли шкіра повертається до свого нормального вигляду, зазвичай протягом проміжку часу від 30 хвилин до 24 годин.

Ангіоневротичний набряк при кропив'янці має наступні характеристики (2):

- раптовий виражений еритематозний глибокий набряк або набряк кольору шкіри в нижній частині дерми та підшкірної клітковини або слизових оболонок;
- поколювання, печіння, стягнутість, іноді біль, а не свербіж;
- повернення до нормального вигляду повільніше, ніж у пухирців (може тривати до 72 годин).

Згідно до сучасних міжнародних рекомендацій EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI з ведення хворих на кропив'янку (за 2022 рік), для хворих на ХК показаний наступний діагностичний алгоритм:

- 1) ретельний збір скарг, анамнезу та фізикальний огляд;
- 2) Звичайні діагностичні тести (рекомендовано): загальноклінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули; визначення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) та/або С-реактивного білка (СРБ); рівень загального IgE сироватки крові; рівень IgG до тиреопероксидази;
- 3) Розширена діагностична програма (на основі анамнезу) – для визначення основних причин або провокуючих факторів і для виключення можливих диференціальних діагнозів, якщо є показання: уникнення передбачуваних тригерів (наприклад, наркотиків); діагностичні тести: (i) інфекційні захворювання (наприклад, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)); (ii) функціональні аутоантитіла (наприклад, тест на базифілі); (iii) розлади щитовидної залози (тиреоїдні гормони та аутоантитіла); (iv) алергія (шкірні проби та/або тест на уникнення алергенів, наприклад, виключаюча дієта); (v) визначення супутньої індукованої ХК; (vi) діагностика важких системних захворювань (в тому числі, визначення рівня триптази); та (vii) інші (наприклад, біопсія пошкодженої шкіри).

Сьогодні наукова спільнота докладася багато зусиль для пошуку «працюючих» біомаркерів захворювань, оскільки вони повинні відповідати декільком вимогам – бути об'єктивно вимірюваними, чутливими та специфічними. При ХК надійний біомаркер був би дуже корисним не тільки для оцінки активності захворювання, тяжкості та тривалості, але й для прогнозування відповіді на лікування (67). Різними вченими було запропоновано декілька потенційних біомаркерів для ХК, однак, тільки п'ять з них відповідають вимогам, а щодо інших, наразі, немає достатніх даних (70,76). До переліку потенційних біомаркерів відносять рівень загального IgE сироватки крові, рівень С-реактивного білка, результат шкірного тесту з аутологічною сироваткою, аутоантитіла до тиреоїдної пероксидази, рівні інтерлейкіну-17, інтерлейкіну-31 та інтерлейкіну-33 (67).

Рівні С-реактивного білка, що є чутливим маркером гострофазового запалення, показали прямий сильний кореляційний зв'язок з активністю та тяжкістю захворювання ХК: високі рівні маркеру асоціювалися з підвищеною клінічною активністю захворювання, а також з позитивним результатом шкірного тесту з аутологічною сироваткою і рівнями D-димеру, а також із скороченням тривалості захворювання (77).

Позитивний шкірний тест з аутологічною сироваткою також має кореляційний зв'язок з тяжкістю та активністю захворювання (особливо з наявністю симптомів кропив'янки більше чотирьох днів на тиждень), але не було продемонстровано відмінностей щодо часу до ремісії. Пацієнти з позитивними аутоантитілами IgG до тиреоїдної пероксидази мали більш тривалий перебіг захворювання порівняно з пацієнтами з негативними аутоантитілами IgG до тиреоїдної пероксидази. Однак, відмінностей щодо тяжкості захворювання серед цієї категорії хворих не спостерігалось (78).

Прозапальні цитокіни також розглядаються в якості потенційних біомаркерів тяжкості захворювання при ХК. Пацієнти з ТХК (при визначенні тяжкості за шкалою UAS7) мали вищі рівні ІЛ-17 та ІЛ-33 порівняно з

пацієнтами з легким захворюванням. Вираженість свербіжу також була пов'язана з вищим рівнем IL-31 (79).

### **1.3 Фактори, які обтяжують перебіг хронічної кропив'янки**

Тяжкість хронічної кропив'янки може відрізнятися від пацієнта до пацієнта, і на це може впливати кілька факторів. Ось деякі з ключових факторів, які можуть сприяти тяжкості ХК:

1) Тригери: виявлення та уникнення тригерів має важливе значення для лікування ХК. Загальними тригерами можуть бути певні продукти харчування, ліки, фізичні подразники (наприклад, тепло, холод, тиск), стрес, інфекції та алергени (3). Чим частіше або сильніше впливають тригери, тим гіршими можуть бути симптоми;

2) Аутоімунний компонент: аутоімунна ХК є підтипом ХК, при якому імунна система організму помилково націлюється на власні клітини. Це може призвести до більш серйозних і постійних симптомів порівняно з неаутоімунними формами кропив'янки (77);

3) Стрес: емоційний і психологічний стрес можуть посилити симптоми ХК у деяких людей. Методи управління стресом, такі як релаксація та уважність, можуть бути корисними для контролю симптомів (80);

4) Основні захворювання: певні основні захворювання, такі як аутоімунні захворювання щитовидної залози, хронічні інфекції та інші аутоімунні захворювання, можуть сприяти тяжкості хронічної кропив'янки (77,81). Управління цими основними захворюваннями може допомогти полегшити симптоми кропив'янки;

5) Ліки: деякі ліки, особливо нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і деякі ліки від артеріального тиску, можуть посилювати симптоми кропив'янки у чутливих осіб (82). Важливо обговорити варіанти лікування з медичним працівником;

6) Дієта: у деяких людей певні продукти або харчові добавки можуть спровокувати або погіршити ХК (83). Ведення харчового щоденника та робота

з медичним працівником або алергологом для виявлення та виключення проблемних продуктів може бути корисним;

7) Фактори способу життя: фактори способу життя, такі як вживання алкоголю та куріння, можуть впливати на тяжкість ХК (84). Зменшення або усунення цих факторів може допомогти покращити симптоми;

8) Гормональні зміни: гормональні коливання, наприклад ті, що пов'язані з менструальним циклом, вагітністю або менопаузою, можуть впливати на тяжкість ХК у деяких людей (85);

9) Тривалість стану: чим довше хтось хворіє на ХК, тим більша ймовірність того, що у нього з часом буде змінюватися тяжкість симптомів. Деякі люди можуть проходити через періоди ремісії, тоді як інші можуть мати стійкі симптоми (86);

10) Алергічна сенсibiliзація: у деяких випадках люди з ХК можуть мати приховану алергію, що може сприяти тяжкості стану. У цих випадках може знадобитися тестування на алергію та лікування (87).

Людам з ХК особливо важливо тісно співпрацювати з алергологом щоб визначити конкретні фактори, що сприяють їхньому стану, і розробити індивідуальний план лікування.

#### **1.4 Сучасні фармакологічні та нефармакологічні принципи ведення пацієнтів із хронічною кропив'янкою**

Оскільки наразі, як і при алергії (88), немає чітко визначених шляхів надання медичної допомоги на первинному рівні пацієнтам, які страждають від кропив'янки, це призводить до занепокоєння та розчарування пацієнтів, які витратили багато часу та ресурсів до того, як їм поставили діагноз (11).

Виходячи з результатів досліджень, і клініцисти, і пацієнти вважають, що кропив'янка є алергічним явищем, причому дослідження на визначення алергена проводилися у більш ніж половини пацієнтів, на додаток до багатьох інших нерелевантних досліджень, включаючи серологію на інфекції або визначення профілю антитіл (89). Є також дані, що пацієнти з кропив'янкою

спочатку часто неправильно отримують діагноз алергії, наприклад, серед 100 послідовних звернень до спеціалізованої алергологічної служби в Ірландії 71 % були направлені з підозрою на харчову алергію в якості основного діагнозу, при уьому у 61 % пацієнтів основними симптомом були пухирі та/або ангіоневротичний набряк, а 56 % отримали остаточний діагноз ХК, та лише 9 % мали IgE-опосередковану харчову алергію, у більшості з них були симптоми анафілаксії (90).

Багато пацієнтів із ХК також, ймовірно, отримують недостатнє лікування як за дозуванням, так і за типом ліків, причому багато пацієнтів отримують антигістамінні препарати першого покоління, навіть якщо вони забезпечують гірші результати та більші побічні ефекти (91). Неседативні антигістамінні препарати другого покоління рекопедується застосовувати в дозах, що до чотирьох разів перевищують стандартну дозу, у пацієнтів із недостатньою відповіддю на стандартну дозу, хоча це залишається поза ліцензією, але схвалено рекомендаціями та підтверджено суттєвими доказами (2,92). Також виявляється, що для багатьох пацієнтів час від першого звернення до отримання висновку спеціаліста є надзвичайно великим, у середньому 4 роки (11), а це, у свою чергу, призводить до значного використання ресурсів системи охорони здоров'я та пацієнта (93).

Опитування пацієнта та фізичне обстеження можуть виявити фактори навколишнього середовища, що викликають або обтяжують симптоми ХК. При їх виявленні необхідно уникати або зменшити вплив таких факторів (фізичних, лікарських засобів: НПЗП, інгібіторів АПФ, харчових продуктів, інших алергенів, контактів, емоційного стресу). Лікування супутніх інфекцій, таких як *H. pylori*, а також інфекцій сечовивідних шляхів, паразитів, стоматологічних або гінекологічних інфекцій також є доречним (68). Необхідно також лікувати інші супутні захворювання, такі як аутоімунні захворювання щитовидної залози, гіпертензія та метаболічний синдром (94).

До 40 % пацієнтів із ХК мають загострення симптомів під час прийому аспірину та інших НПЗП. Від десяти до п'ятдесяти відсотків пацієнтів із ХК

також мають супутню індуковану ХК, лікування якої є також необхідним компонентом ХК (94).

Додатковими заходами, які сприяють зменшенню свербіжжю, найбільш бентежливого симптому ХК, та дискомфорту пацієнта є застосування фізичних заходів, наприклад холодних компресів (не у пацієнтів із холодовою кропив'янкою) (67).

Імунологічні харчові алергії надзвичайно рідкісні, але можуть бути потенційними причинами ХК в певних умовах, наприклад у пацієнтів з анамнезом укусів кліщів або анамнезом споживання сирі, маринованої або копченої риби. Частіше повідомляють про неімунологічні реакції на харчові продукти. Випробування спеціальних елімінаційних дієт показали високі показники відповіді після середньої тривалості лише 3 тижні (83). Крім того, підтверджено, що деякі пацієнти відчують погіршення симптомів після вживання харчових продуктів, включаючи харчові добавки, а також натуральних продуктів, таких як помідори, трави, морепродукти, алкоголь та інші (83). Конкретний механізм дії невідомий.

Пацієнтам рекомендується вести харчовий щоденник, а тим, хто входить до групи ризику або повідомляє про симптоми, що вказують на целиакию або дефіцит вітаміну D, рекомендується подальше обстеження (83). Для інших пацієнтів можна розглянути 3-тижневу елімінаційну дієту, виключаючи продукти, які є псевдоалергенами або продукти з високим вмістом гістаміну (83).

На сьогоднішній день Європейською академією алергології та клінічної імунології очікуваний кінцевий результат лікування кропив'янки визначений як досягнення ремісії, контроль над симптомами та покращення якості життя, пов'язаної із здоров'ям (68). В якості першої лінії терапії пропонується застосовувати неседативні блокатори гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів другого покоління (біластин, левоцетизин, дезлоратадин, рупафін, фексофенадин та ін.); у разі відсутності ефекту протягом 2-4 тижнів лікування рекомендовано призначити чотирикратне дозування вищезазначених препаратів (2,7). У разі

відсутності контролю симптомів кропив'янки після застосування терапії другої лінії, призначається терапія третьої лінії - анти-IgE моноклональне антитіло – омалізумаб (8), який на сьогодні є єдиним ліцензованим препаратом для лікування ХК (10). При недостатньому ефекті від терапії омалізумабом (симптоми кропив'янки залишаються протягом шести місяців після терапії), за міжнародними рекомендаціями до стандартної дози антигістамінного препарату додають цитостатичний препарат циклоспорин А (2).

У середньому лише 50 % пацієнтів із ХК мають адекватну відповідь на неседативні антигістамінні препарати у стандартних або чотирикратних дозах (10,95,96), і цей відсоток навіть нижчий, коли також присутній ангіоневротичний набряк (97). Однак, показники відповіді на лікування значно відрізняються в різних дослідженнях. Нещодавнє обсерваційне дослідження продемонструвало дуже низькі показники контролю захворювання при лікуванні стандартною дозою H-1 гістаміноблокаторів другого покоління (18 %), але позитивні результати лікування при більш високих дозах у 74 % суб'єктів (97). За матеріалами систематичного огляду 60 % пацієнтів не реагували на стандартні дози H-1 гістаміноблокаторів другого покоління, а збільшення дози контролювало свербіж, але не кількість пухирів (98). Відповідно до рекомендацій EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо ведення хворих на кропив'янку, до 25 % пацієнтів потребують лікування омалізумабом (третьа лінія терапії) або циклоспорином (четверта лінія терапії) (99). За даними деяких досліджень, пацієнти з I типом аутоімунної (аутоалергічної) ХК, які зазвичай мають високий нормальний або підвищений рівень IgE, як правило, добре реагують на терапію омалізумабом (100,101). Останні досягнення дозволили ідентифікувати омалізумаб, який є рекомбінантним гуманізованим моноклональним IgG анти-IgE антитілом, біологічним препаратом, який спочатку був показаним тільки для лікування астми, спричиненої алергією, оскільки він може пригнічувати активність опасистих клітин і зменшувати симптоматику у пацієнтів із ТХК. До 45 % пацієнтів із ХК, які не реагували на H1-антигістамінні препарати, відповіли на омалізумаб (67). Омалізумаб діє на



IgE при зв'язуванні з його високоафінним рецептором FcεRI (102). Біологічний агент також здатний прискорювати дисоціацію попередньо зв'язаного IgE в базофілах (103). Недавні дослідження виявили активність омалізумабу в базофілах і дермальних опасистих клітинах при застосуванні у фізіологічних діапазонах доз (103). Однак, повідомлялося про ефективність омалізумабу як у випадках аутоімунної, так і неаутоімунної ХК (104).

За результатами проведеного літературного пошуку щодо дозування омалізумабу для лікування ХК виявлені різні рекомендації - від 75 мг щомісяця до 600 мг кожні 2 тижні із сумарною кількістю доз від 3 до 12 (12–20), однак, уніфікованих рекомендацій з цього приводу поки не опубліковано.

У кінці 2022 року були опубліковані результати мета-аналізу, метою якого було порівняти ефективність різних дозувань омалізумабу для лікування ХК (105). Загалом було включено 10 досліджень, які охоплювали 1705 пацієнтів із ХК. Загалом 70,4 % учасників були жінками в дослідній групі, тоді як в контрольній групі було 65,6 % жінок. Загальний середній вік становив  $38,64 \pm 10,66$  років. Найбільш значуще зниження інтенсивності свербіжів за шкалою UAS7 було при дозі 150 мг (95% ДІ =  $-4,75, -0,46, p = 0,02$ ). Найбільш значуща динаміка пухирів за шкалою UAS7 спостерігалася при дозі 300 мг (95% ДІ =  $-2,2, -0,69, p = 0,0002$ ). Для загальних результатів UAS7 найбільший розмір ефекту був отриманий при дозі 150 мг (95% ДІ:  $-10,38, -3,47, p < 0,0001$ ). Рівень відповіді на омалізумаб був достовірно вищим при застосуванні 300 мг порівняно з плацебо (OR = 8,65, 95% ДІ = 4,42, 16,93,  $p < 0,0001$ ). Повне зникнення симптомів кропив'янки спостерігалася при дозах 150 мг і 300 мг омалізумабу. Поліпшення за шкалою UAS7 було більш значущим при дозуванні 150 мг, тоді як шанс відповіді на лікування був вищим при дозуванні 300 мг.

За результатами ще одного дослідження, в якому застосовували омалізумаб у дозуванні 300 мг один раз на два тижні, виявили, що 85,9 % пацієнтів мали хорошу відповідь на лікування омалізумабом наприкінці 6 місяців. Поширеність атопії, кількість базофілів і загальний рівень IgE були

значно вищими у пацієнтів, які отримували омалізумаб та відповідали на лікування; у той же час, психіатричні розлади і рівень антитіл до тиреопероксидази були значно вищими у пацієнтів, які не отримували омалізумаб (106).

Тож, омалізумаб доведено є ефективним для лікування антигістамін-рефрактерної ХК, однак, питання рекомендованого режиму дозування залишається на сьогодні відкритим.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження виконувалося на кафедрі внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (Дніпро, Україна). Обстеження пацієнтів проводили в період з жовтня 2019 року по лютий 2022 року на базі Міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, місто Дніпро, Україна. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств та мешканців промислового регіону» (державний реєстраційний № 0117U004787), термін виконання 01.2017–12.2020 р. р. та «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання, алергічних та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств і мешканців промислового регіону» (державний реєстраційний № 0120U102747), термін виконання 01.2021–01.2024 р. р.

Дане дослідження проводилося у відповідності до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», отримало схвалення Етичної комісії Дніпровського державного медичного університету (протокол №6, від 10.10.2019 року) та висновок про відповідність роботи усім 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.). Усі учасники дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, на збір та обробку даних та були проінформовані про мету та задачі дослідження. Для кожного пацієнта було оформлено протокол дослідження із переліком клінічних показників, лабораторних характеристик пацієнта та результатами опитування.

У проспективне одноцентрове клінічне дослідження включали осіб, які відповідали усім критеріям включення та не мали критеріїв виключення.

Критерії включення у дослідження:

- наявність діагностованої ТХК;
- вік від 18 до 65 років;
- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вагітність та 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.

Діагноз хронічної кропив'янки встановлювали на підставі наявності у пацієнта рецидивуючого уртикарного висипу тривалістю шість і більше тижнів через відомі чи невідомі причини (2).

Дизайн дослідження наведений на рис. 2.1.

Згідно дизайну основного дослідження, всіх пацієнтів з ТХК було розділено на дві групи: пацієнти Групи 1 (n=54) мали рецидив ТХК протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління і отримували курс препарату моноклонального антитіла до

імуноглобулінів Е омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі.

Група 2 (n=50) мали рецидив ТХК не раніше ніж за 6 місяців після попереднього курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління та отримували відповідно до рекомендацій першу лінію терапії - дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів.

Тривалість дослідження складала 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).

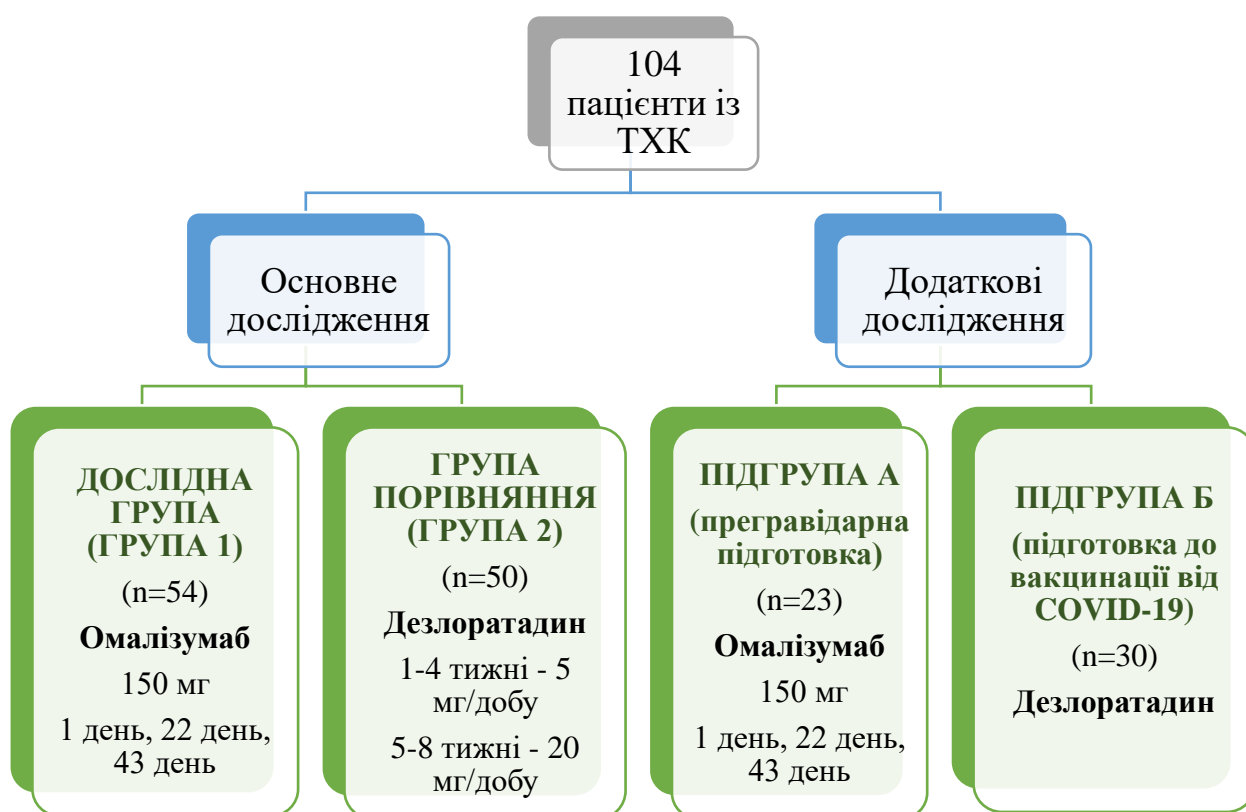


Рис. 2.1 Дизайн дисертаційного дослідження

Відповідно до поставлених завдань та дизайну дисертаційного дослідження, ступінь активності симптомів кропив'янки (UAS7) та показники якості життя (SKINDEX-29) у пацієнтів визначали перед початком лікування

та на кожному з візитів (на 10, 32 та 53 добу від початку терапії омалізумабом у Групі 1 та за п'ять і дев'ять тижнів після ініціації лікування дезлоратадином у Групі 2), ступінь активності симптомів кропив'янки визначали також через шість місяців після закінчення лікування. Рівень загального IgE сироватки крові визначали перед початком лікування та після закінчення етапу лікування в обох групах. Рівень триптази сироватки крові визначали однократно до початку лікування.

Інтенсивність висипу і свербіжу та ступінь тяжкості перебігу кропив'янки визначали за допомогою шкали оцінки активності кропив'янки UAS7 (Urticaria Activity Score) кожні 24 години за 7 послідовних днів (68).

**Первинні кінцеві точки:** контроль симптомів кропив'янки, покращення показників якості життя (SKINDEX-29).

**Вторинні кінцеві точки:** зниження активності симптомів кропив'янки, збільшення безрецидивного періоду.

З метою розробити персоніфікований алгоритм лікування ТХК у жінок, які планують вагітність, та перевірити його ефективність, у дослідження були включені жінки, які хворіли на ТХК, мали рецидив ТХК протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів другого покоління, при цьому планували вагітність та потребували прегравідарної підготовки (Підгрупа А). Підготовку проводили із застосуванням омалізумабу 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 день тричі. Перед початком лікування та перед кожною наступною ін'єкцією пацієнткам проводили тест з визначення бета-хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГЧ) у сечі, до дослідження допускалися тільки жінки із негативним результатом тесту. Ступінь активності симптомів кропив'янки (UAS7) та показники якості життя (SKINDEX-29) у пацієток визначали перед початком лікування та на 10, 32 та 53 добу від початку терапії омалізумабом. Тривалість дослідження складала мінімально 33 тижні - 9 тижнів етап лікування та 24 тижні етап спостереження; у разі настання вагітності протягом 24 тижнів після закінчення лікування, етап спостереження продовжувався на весь термін вагітності.

З метою розробити персоніфікований алгоритм вакцинації від COVID-19 для хворих на ТХК та оцінити його ефективність, було проведено додаткове проспективне дослідження, в яке були включені пацієнти із ТХК (додатковий критерій виключення - COVID-19 в анамнезі або повна чи часткова вакцинація від COVID-19) (Підгрупа Б). Усім пацієнтам було проведене повне фізикальне обстеження, перед вакцинацією визначали рівень триптази крові за допомогою імунофлюороферментного аналізу (ImmunoCAP). Підготовку до вакцинації проти вірусу SARS-COV-2 (інактивованою вакциною CoronaVAC Sinovac у 21 пацієнта та мРНК вакциною BioNTech Pfizer COMIRNATY® у решти 9 хворих) проводили за наступним алгоритмом: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази ( $< 11$  мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи) (107). Подальше спостереження за станом пацієнтів (включаючи ретельне фізикальне обстеження) тривало 24 години після вакцинації.

## **2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження**

Загалом було включено у дослідження 104 пацієнти, які відповідали критеріям включення і виключення. Пацієнти були віком від 19 до 64 років, медіана віку складала 40,5 (33-55) років, 73 зі 104 (70,2 %) були жінки. Тривалість захворювання була від 1 до 55 років; 57 зі 104 хворих (54,8 %) мали тривалість захворювання від п'яти років, медіана становила 5 (2-10) років. На момент включення у дослідження усі пацієнти мали тяжку активну

кропив'янку за шкалою оцінки активності кропив'янки UAS7: від 28 до 42 балів, медіана складала 42 (42-42) бали.

До Групи 1 (група терапії омалізумабом) було включено 54 пацієнти, 36 (67 %) з яких жінки, медіана віку складала 39 (33-55) років. Усі хворі мали ТХК, з кількістю балів за шкалою UAS7 42 (42-42).

До Групи 2 (група терапії дезлоратадином) було включено 50 пацієнтів, 37 (74 %) з яких жінки, медіана віку складала 42 (33-55) років. Усі пацієнти групи мали ТХК, з кількістю балів за шкалою UAS7 42 (42-42).

До Підгрупи А (прегравідарна підготовка) було включено 23 жінки, які планували вагітність, віком від 19 до 43 років, медіана віку складала 35 (31-38) років. Усі пацієнтки підгрупи мали ТХК, з кількістю балів за шкалою UAS7 42 (42-42).

До Підгрупи Б (передвакцинальна підготовка) було включено 30 пацієнтів віком від 24 до 63 років, медіана віку 52 (39-59) роки, з яких 20 (66,7 %) – жінки. Усі 100 % хворих мали тяжкий ступінь перебігу ХК: від 28 до 42 балів за шкалою UAS7, медіана 42 (42-42) бали.

### **2.3 Методи досліджень**

У таблицях 2.1 та 2.2 надано інформацію про види досліджень, які були проведені на кожному з візитів для пацієнтів, які отримували омалізумаб (табл. 2.1) та для пацієнтів, які лікувалися дезлоратадином (табл. 2.2). Так, в обох групах на кожному з візитів оцінювали скарги пацієнта, проводили стандартне фізикальне обстеження, в тому числі, огляд шкіри, визначали активність кропив'янки за шкалою UAS7. Визначення показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 проводили перед початком лікування та на 10, 32 і 53 дні від початку лікування в групі пацієнтів, які отримували омалізумаб. В групі пацієнтів, які лікувалися дезлоратадином, визначення показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 проводили перед початком лікування та через 5 і 9 тижнів від початку лікування. Визначення рівня триптази сироватки крові проводили один раз перед початком лікування.



Рівень загального IgE сироватки крові визначали у всіх пацієнтів до початку лікування та після закінчення етапу лікування (43 день для пацієнтів, які отримували омалізумаб та 9 тижнів для пацієнтів, які отримували дезлоратадин).

Таблиця 2.1

Вид дослідження	День 0	День 1	День 10	День 22	День 32	День 43	День 53	День 233 (6 місяців після закінчення лікування)
Оцінка скарг, фізикальне обстеження	+	+	+	+	+	+	+	+
Вивчення анамнезу	+	-	-	-	-	-		-
Визначення активності кропив'янки за шкалою UAS7	+	-	+	-	+	-	+	+
Визначення показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29	-	+	+	-	+	-	+	-

Продовження табл. 2.1

Вид дослідження	День 0	День 1	День 10	День 22	День 32	День 43	День 53	День 233 (6 місяців після закінчення лікування)
Визначення рівня загального IgE	+	-	-	-	-	-	+	-
Визначення рівня триптази сироватки крові	+	-	-	-	-	-	-	-
Введення омалізумабу	-	+	-	+	-	+	-	-

Таблиця 2.2

Вид дослідження	День 0	День 1	День 35 (5 тижнів)	День 63 (9 тижнів)	День 224 (6 місяців після закінчення лікування)
Оцінка скарг, фізикальне обстеження	+	+	+	+	+
Вивчення анамнезу захворювання і життя	+	-	-	-	-

## Продовження табл. 2.2

Вид дослідження	День 0	День 1	День 35 (5 тижнів)	День 63 (9 тижнів)	День 224 (6 місяців після закінчення лікування)
Визначення активності кропив'янки за шкалою UAS7	+	+	+	+	+
Визначення показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29	-	+	+	+	-
Визначення рівня загального IgE	+	-	-	+	-
Визначення рівня триптази сироватки крові	+	-	-	-	-

## 2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження

На кожному візиті усім досліджуваним проводили стандартне фізикальне обстеження. У досліджуваних ретельно вивчався медичний анамнез, а саме: тривалість основного захворювання з моменту встановлення діагнозу; наявність супутніх захворювань встановлювалася за результатами опитування пацієнта та аналізу медичних карт амбулаторних хворих (враховувалися тільки ті діагнози, що були верифіковані і зафіксовані в амбулаторних картах пацієнтів на підставі клініко-анамнестичних характеристик та даних лабораторно-інструментальних проб відповідно до

критеріїв, що викладені в існуючих сучасних протоколах надання медичної допомоги в нашій країні (108–114)).

### 2.3.2 Анкетування

Активність симптомів (висип і свербіж) та ступінь тяжкості перебігу захворювання встановлювали за допомогою шкали оцінки активності кропив'янки UAS7 кожні 24 години за 7 послідовних днів (табл. 2.3) на кожному з візитів та через шість місяців після завершення лікування (68).

Таблиця 2.3

#### Оцінка активності кропив'янки (UAS)

<b>БАЛИ</b>	<b>ВИСИП</b>	<b>СВЕРБІЖ</b>
0	Відсутній	Відсутній
1 (помірний)	Незначно виражений (<20 пухирів/24 год)	Незначно виражений (наявний, але не дошкульний і не завдає клопоту)
2 (середньої тяжкості)	Помірно виражений (20–50 пухирів/24 год)	Помірно виражений (завдає клопоту, але не перешкоджає нормальній щоденній активності або сну)
3 (тяжкий перебіг)	Значно виражений, інтенсивний (>50 пухирів/24 год)	Інтенсивний (виражений свербіж, який завдає багато незручностей та перешкоджає нормальній щоденній активності та сну)

Після десятиліть досліджень не було досягнуто однозначного визначення якості життя, оскільки це складне явище, яке впливає на кілька аспектів життя людини (115). Згідно з визначенням ВООЗ, якістю життя називають уявлення людини про своє місце у світі щодо особистих цілей, очікувань, стандартів і страхів. Ця ідея охоплює фізичне та психічне благополуччя, рівень незалежності, соціальні зв'язки та релігійні переконання, а також зв'язки між цими речами. Важливо згадати, що термін «якість життя»

є суб'єктивним і охоплює як позитивні, так і негативні аспекти людського існування. (116).

Показники якості життя хворих вивчали на кожному візиті за допомогою опитувальника SKINDEX-29 (таблиця 2.4).

Опитувальник SKINDEX-29 було розроблено та впроваджено у практику у 1997 році командою професора Мері-Маргарет Хрен як інструмент для вимірювання впливу шкірних захворювань на якість життя (117). Метою дослідників було розробити інструмент для всебічного вимірювання впливу шкірних захворювань на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, розрізнити пацієнтів із різними наслідками, а також виявляти зміни у пацієнтів з часом. Стратегія розробки даного інструменту розпочалася з гіпотези: на основі огляду літератури попередніх клінічних і психологічних досліджень, а також значного внеску пацієнтів і клініцистів, вчені побудували комплексну концептуальну основу для того, щоб висунути гіпотезу про шкірні захворювання пацієнтів - склали елементи опитування, щоб виміряти всі домени в структурі, а потім перевірили гіпотезу, вивчивши валідність елементів у серії психометричних тестів, використовуючи відповіді великої вибірки пацієнтів (118). Команда професора Хрен припустила, що шкірні захворювання впливають на пацієнтів або психосоціально, або фізично; при цьому, психосоціальні ефекти можуть бути когнітивними (переконання про себе чи інших), соціальними або емоційними. Субодиноці емоційних ефектів включають депресію, страх, збентеження та гнів. Фізичні наслідки – це або дискомфорт, або обмеження у фізичному функціонуванні (118).

Первинно прототип опитувальника містив 61 питання, однак, на думку авторів, потребував доопрацювання (117). Автори прагнули покращити здатність прототипу SKINDEX розрізнити пацієнтів із ймовірним різним ступенем впливу на якість життя, а також бути більш чутливими до навіть незначних змін у досвіді пацієнтів з часом; хотіли скоротити інструмент, щоб зробити його більш корисним у дослідницьких і клінічних умовах (118). Задля досягнення цих цілей, вчені оцінювали продуктивність кожного елемента,

використовуючи не тільки якісні судження, але й ґрунтуючись на апріорних критеріях неоптимальної продуктивності елемента, включаючи відтворюваність, дискримінантну валідність, складність, неоднозначність, розподіл відповідей і загальну кореляцію елементів (118). Команда професора Хрен проаналізувала фактори або теми, які пояснюють варіативність у відповідях на найбільш обґрунтовані з психометричної точки зору питання, що дозволило їм перевірити та вдосконалити первинну теоретичну модель впливу шкірних захворювань на якість життя та скласти нові елементи, які покращили дискримінаційну та оцінну здатність інструменту (118).

Сучасний варіант опитувальника містить 29 питань, розподілених на домени (фізичні симптоми – сім питань, функціонування – 12 питань та емоційна сфера – 10 питань). Кожен із пунктів оцінюється за п'яти-бальною шкалою Лайкерта, потім відповіді переносяться на лінійну шкалу (ніколи=0, рідко=25, іноді=50, часто=75 і весь час=100). Обчислюються доменні та загальні бали. Загальна оцінка – це середнє арифметичне балів за доменами. Вищі бали вказують на сильніший негативний вплив захворювання на якість життя. Тест офіційно перекладений та валідований в Україні (119).

Опитувальник SKINDEX-29 широко застосовується у світі для оцінки якості життя пацієнтів із різними дерматологічними захворюваннями. Окрім хворих на кропив'янку, він також успішно використовується для оцінки якості життя пацієнтів із atopічним дерматитом (120), грибоподібним мікозом (121), дерматоміозиті (122), псоріазом та екземою (123), контактним дерматитом (124), вітіліго (125), актинічним кератозом (126), шкірним червоним вовчаком (127) та іншими дерматологічними захворюваннями. Також широко використовується версія SKINDEX-29, адаптована під пацієнтів із захворюваннями шкіри голови (128–131).

Таблиця 2.4

## Опитувальник SKINDEX-29

№	Питання	Ніколи	Рідко	Іноді	Часто	Постійно
1	Моя шкіра болить					
2	Стан шкіри впливає на якість мого сну					
3	Я переживаю, що стан моєї шкіри може бути серйозним					
4	Стан шкіри ускладнює мою роботу та хобі					
5	Стан шкіри ускладнює моє соціальне життя					
6	Стан шкіри робить мене пригніченим					
7	Моя шкіра пече або щипає					
8	Я схильний залишатися вдома через стан моєї шкіри					
9	Я переживаю, що можуть залишитися шрами					
10	Моя шкіра зудить					
11	Стан моєї шкіри впливає на мою близькість з коханими людьми					

Продовження таблиці 2.4

## Опитувальник SKINDEX-29

№	Питання	Ніколи	Рідко	Іноді	Часто	Постійно
12	Я соромлюся стану моєї шкіри					
13	Я переживаю, що стан шкіри може погіршитися					
14	Я схильний робити щось самостійно через стан моєї шкіри					
15	Я злий на стан моєї шкіри					
16	Вода погіршує стан моєї шкіри (прийом ванни, миття рук)					
17	Стан моєї шкіри обтяжує прояви прихильності					
18	Моя шкіра подразнена					
19	Стан моєї шкіри впливає на мою взаємодію з іншими людьми					
20	Я збентежений станом моєї шкіри					
21	Стан моєї шкіри є проблемою для людей, яких я люблю					



## Опитувальник SKINDEX-29

№	Питання	Ніколи	Рідко	Іноді	Часто	Постійно
22	Я розчарований станом моєї шкіри					
23	Моя шкіра чутлива					
24	Стан шкіри впливає на моє бажання бути з людьми					
25	Я принижений станом моєї шкіри					
26	Моя шкіра кровоточить					
27	Я роздратований станом моєї шкіри					
28	Стан шкіри ускладнює моє сексуальне життя					
29	Стан моєї шкіри втомлює мене					

Погіршення якості життя через стан шкіри було категоризовано на легке, помірне, тяжке та дуже тяжке за кожним із доменів та загалом. Кількість балів по кожній з категорій представлено в табл. 2.5.

Усі пацієнти заповнювали опитувальник SKINDEX-29 до початку лікування. Пацієнти, які отримували омалізумаб, заповнювали опитувальник також на 10 день від початку лікування, 31 та 52 дні від початку лікування.

Пацієнти, які отримували дезлоратадин, заповнювали опитувальник SKINDEX-29 також через 5 та 9 тижнів від початку лікування.

Дослідження проводили згідно з протоколом, який відповідає стандартам міжнародної методології досліджень якості життя. Збір даних здійснювали шляхом анкетування пацієнтів. Після пояснення правил

заповнення анкети пацієнти заповнювали самостійно опитувальник. Анкети, які мали пропущені відповіді на питання, були виключені з аналізу.

Таблиця 2.5

**Категорії впливу захворювання на якість життя за  
опитувальником SKINDEX-29**

Категорія	Фізичні симптоми	Емоційна сфера	Функціонування	Загальна оцінка
Легка	0-38,9	0-23,9	0-20,9	0-24,9
Помірна	39-41,9	24-34,9	21-31,9	25-31,9
Тяжка	42-51,9	35-38,9	32-36,9	32-43,9
Дуже тяжка	≥ 52	≥ 39	≥ 37	≥ 44

### 2.3.3 Лабораторні методи дослідження

Забір крові для визначення досліджуваних показників проводився з ліктьової вени натщесерце через щонайменше 12 годин після останнього прийому їжі.

Один із найважливіших аналізів крові в області алергії, триптаза опасистих клітин має численні діагностичні застосування, зокрема для діагностики анафілактичних реакцій і для діагностики мастоцитозу (132). Триптаза є найпоширенішим гранульованим білком у опасистих клітинах, який вони виділяють під час опосередкованих IgE алергічних реакцій, тож триптаза підвищується в більшості випадків анафілактичних реакцій (133). Триптаза виділяється з попередньо сформованих гранул, коли опасисті клітини активовані, причому декілька ізоформ триптази кодується п'ятьма локусами на хромосомі 16р (134). Домінуючими ізоформами є  $\alpha$ - і  $\beta$ -триптази, причому  $\alpha$ - і  $\beta$ -протриптази постійно секретуються клітинами (135). У здорових людей ці протриптази відображають конститутивну загальну триптазу сироватки (135). Навпаки, зріла  $\beta$ -триптаза попередньо утворюється та зберігається в гранулах опасистих клітин і вивільняється при дегрануляції опасистих клітин, наприклад при анафілаксії (136). Основні функції триптази

залишаються не до кінця вивченими, але вважається, що вона сприяє запаленню, хемотаксису та проліферації фібробластів (134,137).

Оскільки доведено, що опасисті клітини можуть брати участь у патогенезі ХК, загальний рівень триптази сироватки крові може бути підвищеним і при кропив'янці, тож потребує вивчення (74). До того ж, одне з досліджень показало, що пацієнти із ХК, які мали підвищений рівень триптази сироватки крові, мали також і частіші призначення оральних кортикостероїдів для лікування кропив'янки (138), що опосередковано вказує на більш тяжкий перебіг ХК у пацієнтів із підвищеним рівнем триптази сироватки крові.

Рівень триптази сироватки крові визначали одноразово перед початком лікування за допомогою методу імунофлуоресцентного ферментного аналізу (ІФА) ImmunoCAP, який дозволяє визначити кількісний рівень триптази в сироватці крові людини. За нормальний вважали рівень нижче за 11 мкг/л. Аналіз триптази ImmunoCAP (Phadia) — це комерційно доступний флуороферментний сендвіч-аналіз, який вимірює триптазу на автоматизованій платформі. Цей метод вимірює ізоформи як  $\alpha$ -, так і  $\beta$ -триптази як загальну триптазу (139).

Тоді як деякими вченими були опубліковані результати досліджень, які вказували на кращу відповідь на лікування омалізумабом у пацієнтів із ХК із більш високим базовим рівнем загального Ig E сироватки крові (100,106), є дані, що свідчать про наявність відповіді на лікування омалізумабом у хворих на ХК із низьким базальним рівнем загального Ig E сироватки крові (140,141). Наприклад, за результатами дослідження, опублікованого в 2022 році, в якому ретроспективно вивчали відповідь пацієнтів із ТХК на лікування омалізумабом в залежності від рівню загального Ig E сироватки крові, було виявлено, що предиктором до відповіді на лікування омалізумабом у цієї категорії пацієнтів був рівень загального Ig E сироватки крові вище за 18 МО/мл (140). Зазначимо, що значення загального Ig E сироватки крові від 18 до 100 МО/мл є нормальними, тобто, відповідь на терапію омалізумабом є і за нормальних рівнів загального Ig E сироватки крові). Отже, питання залежності

ефективності застосування омалізумабу від базального рівня загального Ig E сироватки крові залишається на сьогодні відкритим.

Рівень загального Ig E сироватки крові визначали усім пацієнтам перед початком лікування та після закінчення лікування (день 52 для пацієнтів, які отримували омалізумаб та день 63 для пацієнтів, які отримували дезлоратадин). Рівень IgE визначали за допомогою лабораторного методу хемілюмінесцентного імуноаналізу (ІХЛІА) на приладі Atellica Solution ІМ 1600. За нормальний вважали рівень нижче 100 МО/мл.

#### **2.4 Методи статистичної обробки матеріалу**

Для біостатистичного аналізу отриманих даних дослідження використовували програмний продукт STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA) і застосовували описові та аналітичні статистичні методи (142,143).

Перевірка гіпотези про нормальність розподілу проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка. Оскільки всі дані у цьому дослідженні мали неправильний характер розподілу, використовували непараметричні методи з визначенням кількості спостережень ( $n$ ) та відсоткової частки (%), і медіани ( $Me$ ) з міжквартильним інтервалом (25–75%). Визначення достовірності відмінностей середніх величин для незв'язаних груп проводилось за відповідним закону розподілу критерієм Манна-Уїтні ( $U$ ), для зв'язаних – за критерієм Вілкоксона ( $W$ ); множинне порівняння залежних вибірок – за тестом ANNOVA Фрідмана; відносних величин – за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Пропущені дані були виключені з аналізу при обчисленні медіан та квартилів, при проведенні кореляційного аналізу та при порівнянні груп. При обчисленні частки пацієнтів у групі, що мали певну ознаку (у відсотках), попередньо виключали пропущені дані. Таким чином, отримували валідну частку пацієнтів з ознакою.

Для визначення зв'язку між безперервним кількісним показником та порядковим показником, та між двома кількісними показниками, що мали

ненормальний розподіл, використовували ранговий кореляційний аналіз Спірмена ( $R$ ). Напрямок кореляційного зв'язку оцінювався як прямий при позитивному значенні  $R$  та зворотній – при негативному значенні  $R$ . Зв'язок вважався сильним при значенні коефіцієнту кореляції  $\geq 0,7$ , середнім –  $0,3-0,69$ , слабким –  $0-0,29$ .

Критичним значенням  $p$  при перевірці статистичних гіпотез було прийнято  $< 0,05$ , тенденцію відзначали при  $p < 0,10$ .

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ХРОНІЧНОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ

#### 3.1 Визначення клініко-анамнестичних характеристик та основних лабораторних показників пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою

Загалом було включено у дослідження 104 пацієнти, які відповідали критеріям включення і виключення. Пацієнти були віком від 19 до 64 років, медіана віку складала 40,5 (33-55) років, 73 зі 104 (70,2 %) були жінки, 31 зі 104 (29,8 %) - чоловіки.

Пацієнти із ТХК, які приймали участь у даному дослідженні, - це особи переважно працездатного віку, 87 зі 104 (83,7 %) були молодше 60 років, 13 пацієнтів (12,5 %) були віком до 30 років на момент включення у дослідження; переважна більшість – жінки, що співпадає із даними світової статистики. Тривалість захворювання була від 1 до 55 років; 57 зі 104 хворих (54,8 %) мали тривалість захворювання від п'яти років, медіана становила 5 (2-10) років. На момент включення у дослідження усі пацієнти мали тяжку активну кропив'янку за шкалою оцінки активності кропив'янки UAS7: від 28 до 42 балів, медіана склала 42 (42-42) бали. Інтенсивність висипу та свербіж за шкалою UAS7 перед початком лікування становила від 2 до 3 балів, медіана 3 (3-3) бали в обох випадках.

Окрім кропив'янки, 21 пацієнт (20 %) мав інше супутнє алергологічне захворювання: 9 осіб (8,6 %) хворіли алергічним ринітом, 7 осіб (6,7 %) страждали на бронхіальну астму, сім осіб (6,7 %) мали алергічний кон'юнктивіт і двоє пацієнтів (1,9 %) мали медикаментозну алергію в анамнезі.

Найбільш часто, окрім супутньої алергологічної патології, зустрічалися захворювання гастроентерологічного профілю (рис. 3.1). Серед найпоширеніших були гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – у 46 осіб (44,2 %) спостережень, хронічний холецистит – у 37 осіб (35,6 %) та функціональна диспепсія – у 27 пацієнта (25,9 %); також, за отриманими у дослідженні даними, 23 пацієнти з ТХК (22 % випадків) мали в анамнезі дані щодо наявності інфекції *H. pylori* та отриманого лікування за призначенням гастроентеролога. Зауважимо, що пацієнти, які мали загострення захворювань гастроентерологічного профілю отримували лікування, призначене профільним спеціалістом, яке позитивно впливало на активність кропив'янки, однак, не попереджало рецидивування ТХК.

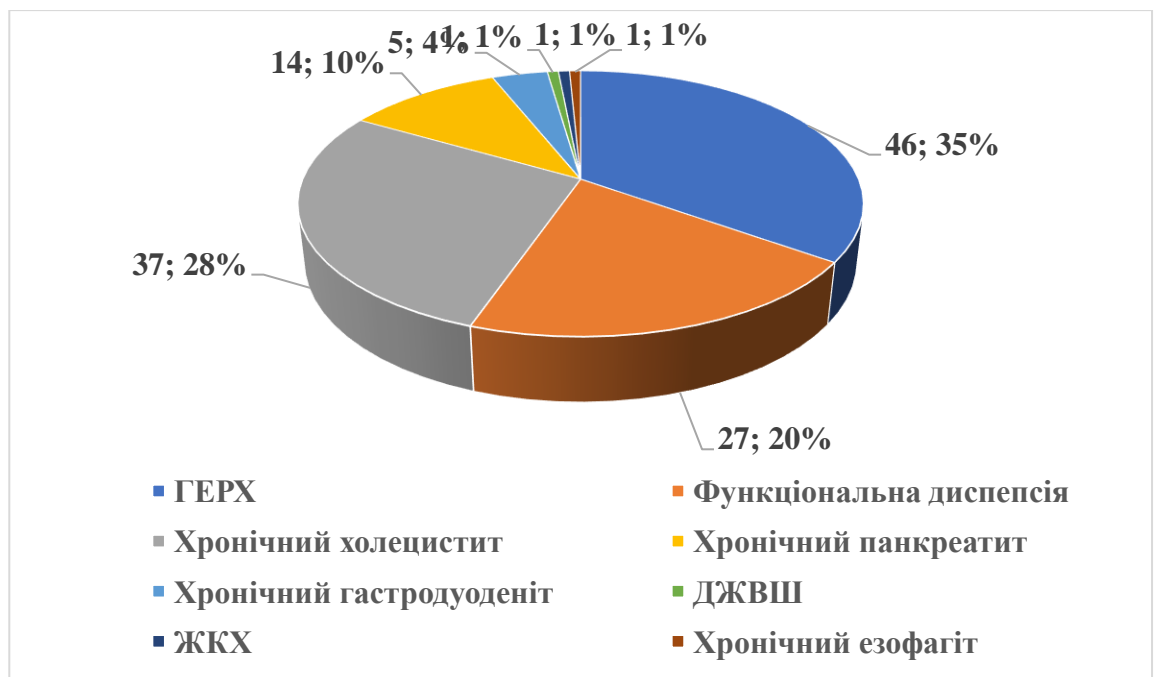


Рис. 3.1 Структура поширеності гастроентерологічних захворювань серед хворих на тяжку хронічну кропив'янку в досліджуваній когорті

Рівень загального IgE сироватки крові становив від 9 до 1594 МО/мл, медіана складала 175 (93,5-344,5) МО/мл, 73 (70,2%) особи мали підвищений рівень загального IgE (вище 100 МО/мл) до ініціації терапії, медіана становила

244 (174-406) МО/мл. Рівень триптази сироватки крові був від 1 до 42,3 мкг/л, Me 5,05 (2,8-7,95) мкг/л, 18 (17,3%) хворих мали підвищений рівень триптази до початку лікування ( $> 11$  мкг/л), медіана складала 17,2 (15,1-21,3) мкг/л.

### 3.2 Визначення впливу тяжкої хронічної кропив'янки на показники якості життя пацієнтів

До початку лікування зниження показників якості життя за опитувальником SKINDEХ-29 спостерігалось у всіх сферах: фізичні симптоми – від 42,9 до 85,7 балів, медіана 66,1 (57,1-71,4) балів; емоційна сфера – від 22,5 до 67,5 балів, медіана 45 (35-52,5) балів; функціонування – від 22,9 до 60,4 балів, медіана 41,7 (32,3-50) балів; загальна оцінка – від 33,05 до 64,9 балів, медіана 50,6 (45,4-55,3) балів (рис. 3.2).

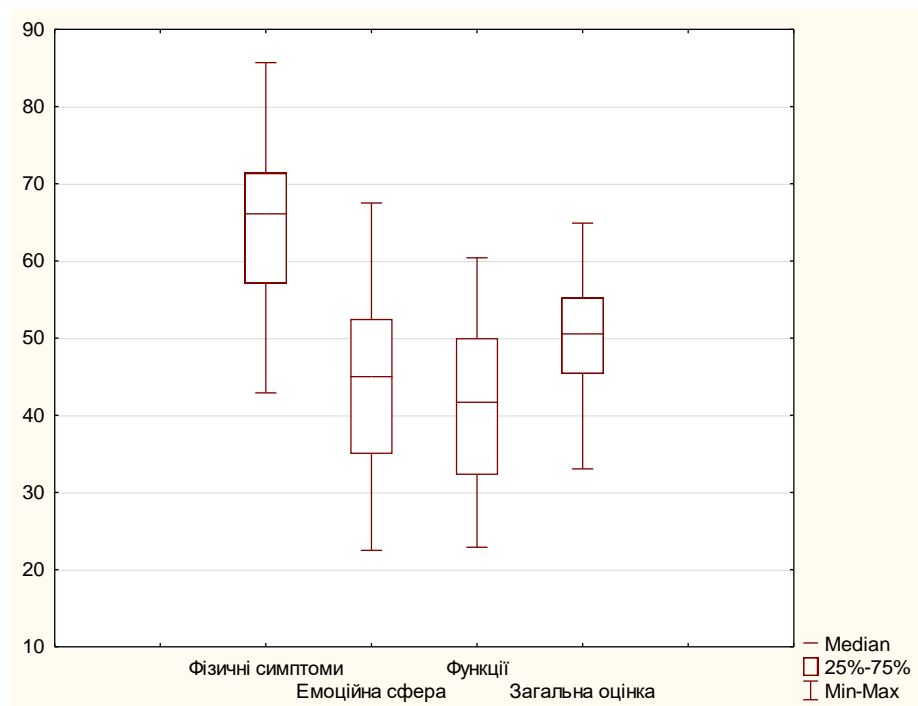


Рис. 3.2. Показники якості життя пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою за опитувальником SKINDEХ-29 до початку лікування.



Усі пацієнти мали тяжке або дуже тяжке погіршення якості життя через фізичні симптоми, 79 зі 104 пацієнтів (75,9 %) мали тяжке та дуже тяжке погіршення емоційної сфери, 78 зі 104 пацієнтів (75 %) мали тяжке та дуже тяжке погіршення функціонування через своє захворювання, а за загальною оцінкою абсолютно усі пацієнти (100 %) мали тяжке та дуже тяжке погіршення якості життя (рис. 3.3).

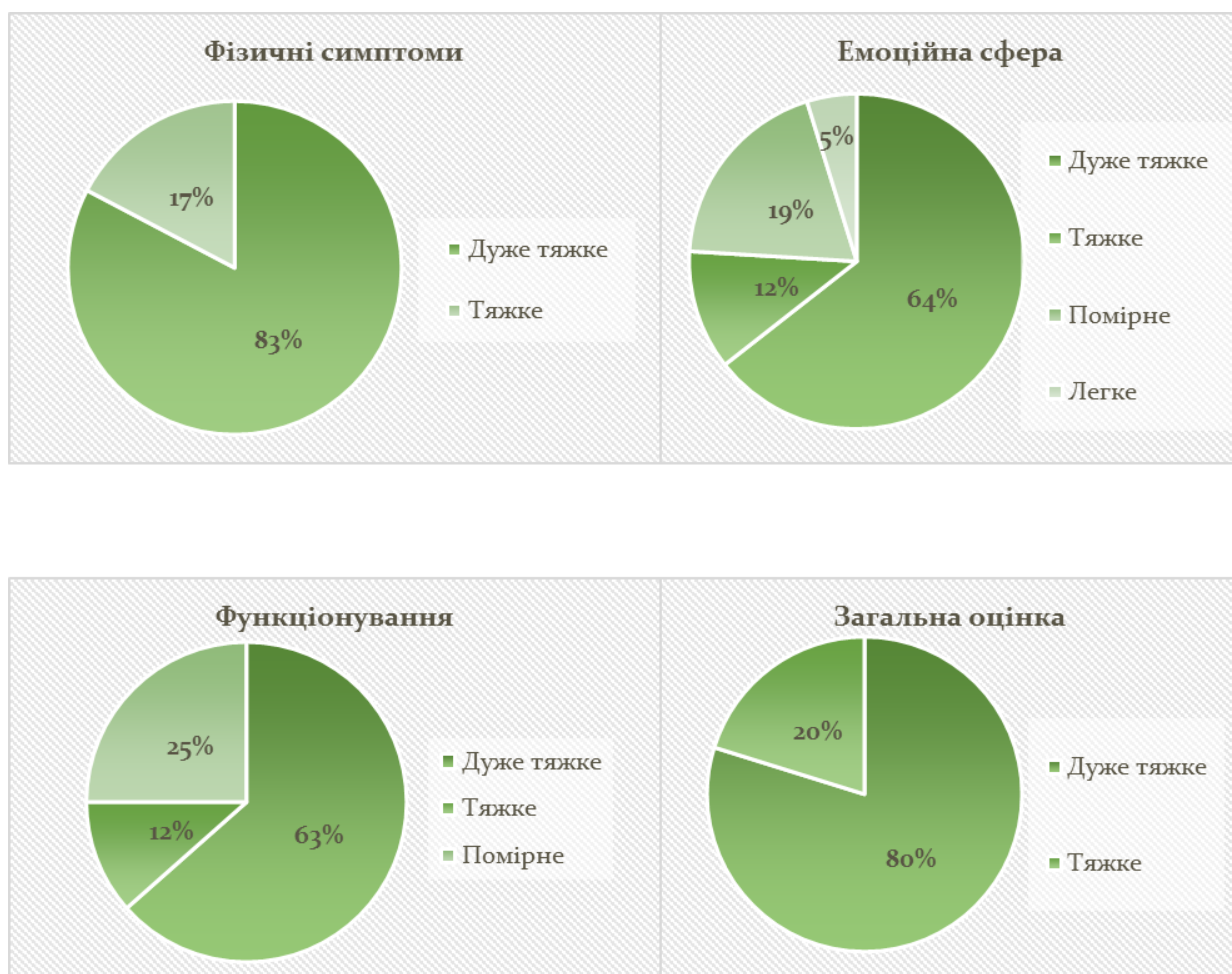


Рис. 3.3. Структура пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою за ступенем порушення показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 до початку лікування.

### 3.3 Порівняння клініко-анамнестичних і лабораторних показників та впливу захворювання на параметри якості життя у пацієнтів основних груп дослідження

У відповідності до дизайну роботи, 104 хворих на ТХК було розділено на дві групи: Група 1 (n=54) мали рецидив симптомів кропив'янки в терміни від 3 до 6 місяців після завершення курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління і отримували курс омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі. Група 2 (n=50) мали рецидив симптомів кропив'янки не раніше ніж через 6 місяців після попереднього курсу неседативних антигістамінних препаратів та отримували дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів.

Порівняння основних клініко-анамнестичних даних та лабораторних показників пацієнтів Групи 1 та 2 представлені у табл.3.1.

Таблиця 3.1

#### Клініко-анамнестичні дані та лабораторні показники пацієнтів Групи 1 та 2 перед лікуванням

Показник, одиниця вимірювання	Група 1 (n=54)	Група 2 (n=50)	p
Вік, Ме (25%-75%), роки	39 (33-55)	42 (33-55)	0,65
Стать (жінки), n (%)	36 (67)	37 (74)	0,42
Тривалість захворювання, Ме (25%-75%), роки	5,0 (2-10)	5,5 (2-10)	0,63
Триптаза сироватки крові, Ме (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

Продовження табл. 3.1

Показник, одиниця вимірювання	Група 1 (n=54)	Група 2 (n=50)	<i>p</i>
IgE загальний, Ме (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, Ме (25%-75%), бали	67,9 (60,7-71,4)	64,3 (53,6-71,4)	0,08
Опитувальник SKINDEX-29 Емоційна сфера, Ме (25%-75%), бали	45 (35-55)	42,5 (32,5-52,5)	0,46
Опитувальник SKINDEX-29 Функціонування, Ме (25%-75%), бали	42,7 (33,3-51,1)	39,6 (31,3-47,9)	0,21
Опитувальник SKINDEX-29 Загальна оцінка, Ме (25%-75%), бали	50,7 (46-56,1)	49,9 (43,2-53,8)	0,08
UAS7 (тяжка кропив'янка), Ме (25%-75%), Кількість балів	42 (42-42)	42 (42-42)	0,8
UAS7 (тяжка кропив'янка) Кількість пацієнтів	54 (100)	50 (100)	1

Примітки: *p* – рівень статистичної значущості при порівнянні двох незалежних вибірок за критерієм Манна-Уїтні

За даними табл. 3.1., особи, включені у Групи 1 та 2 не мали статистично достовірних відмінностей за віком ( $p=0,65$ ), статтю ( $p=0,42$ ), тривалістю

перебігу ТХК ( $p=0,63$ ), за рівнями триптази ( $p=0,63$ ) та загального сироваткового IgE ( $p=0,07$ ), а також за показниками якості життя за всіма доменами опитувальника SKINDEX-29 (рис. 3.4 – 3.7), оцінкою активності ТХК у балах за шкалою UAS7 ( $p=0,8$ ) (в обох випадках медіана становила 42 бали, що є максимальним рівнем за даною шкалою) та за кількістю хворих із тяжкою кропив'янкою ( $p=1$ ) (в обох групах по 100%), що свідчить про співставність та порівнюваність цих груп між собою за параметрами, що вивчалися.

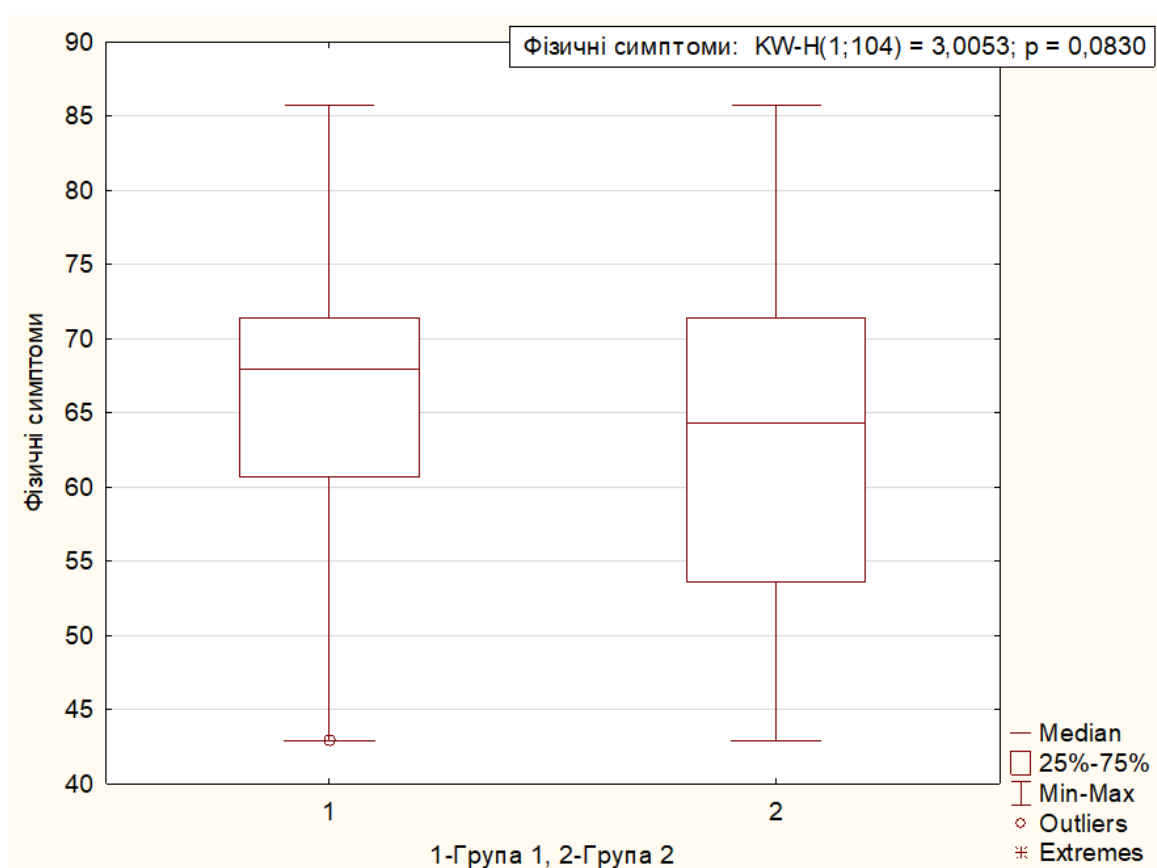


Рис. 3.4 Порівняння показника «фізичні симптоми» у пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою за опитувальником SKINDEX-29 до початку лікування за виділеними групами

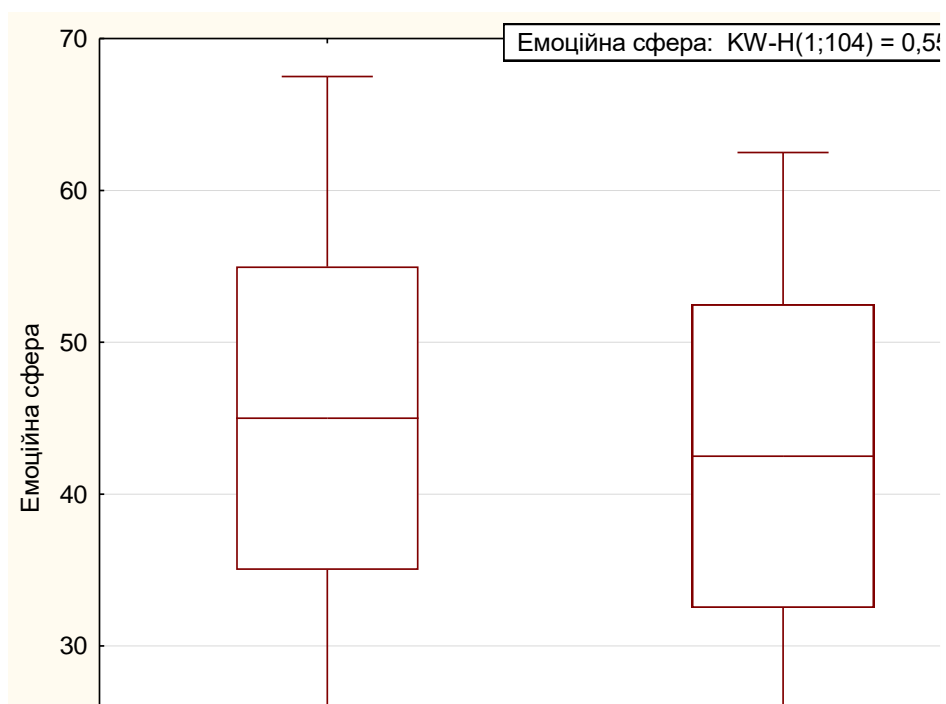


Рис. 3.5 Порівняння показника «емоційна сфера» у пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою за опитувальником SKINDEX-29 до початку лікування за виділеними групами

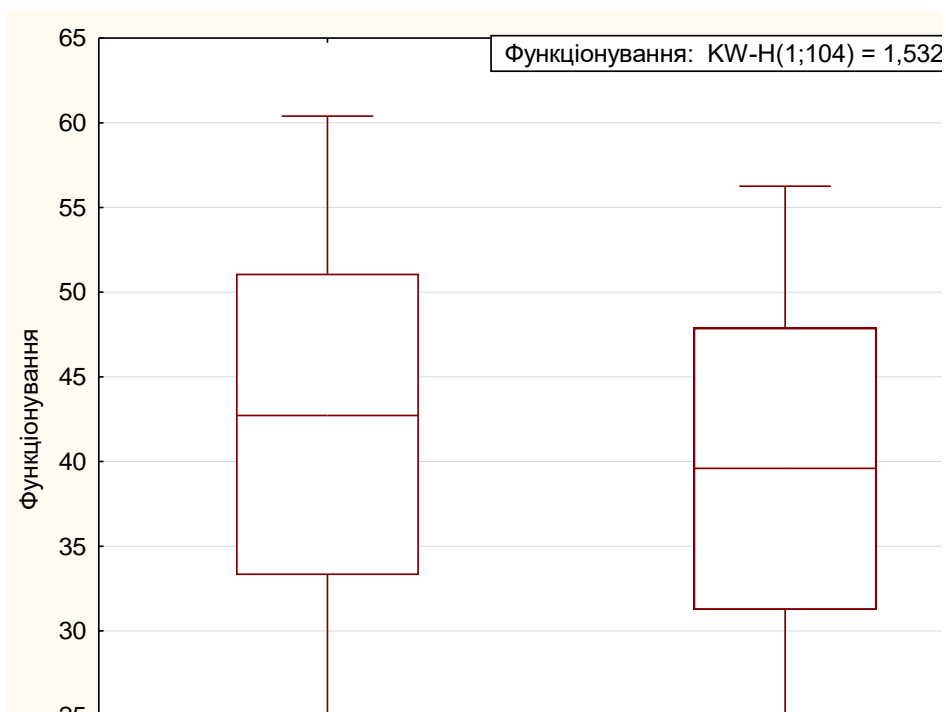


Рис. 3.6 Порівняння показника «функціонування» у пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою за опитувальником SKINDEX-29 до початку лікування за виділеними групами

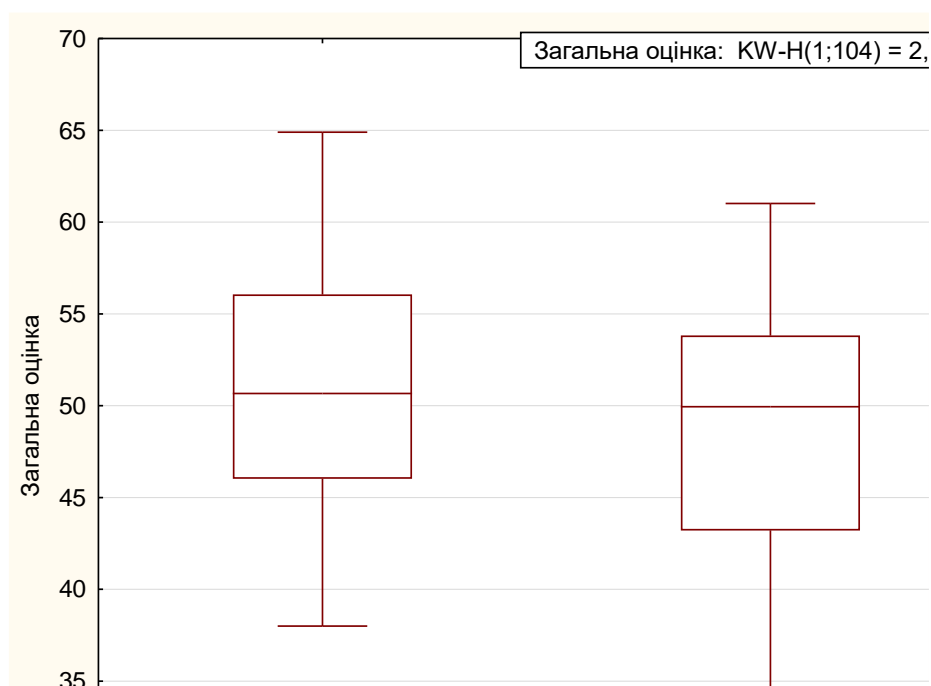


Рис. 3.7 Порівняння показників якості життя пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою за опитувальником SKINEX-29 до початку лікування за виділеними групами.

### 3.4 Узагальнення результатів дослідження

104 пацієнти із ТХК, включені у дане дослідження, це особи переважно працездатного віку, більшість з них жінки, що співпадає з даними світових досліджень. 54,8 % пацієнтів хворіли на ТХК тривало – 5 і більше років, а медіана активності кропив'янки за шкалою UAS7 на момент включення у дослідження складала 42 (42-42) бали, тобто була найвищою з можливих. Медіана інтенсивності висипу та свербіжжю за шкалою UAS7 до початку лікування складала 3 (3-3) бали в обох випадках.

Супутню алергологічну патологію мали 20 % пацієнтів, найбільш поширеним захворюванням був алергічний риніт (АР) (8,6 %). Серед захворювань гастроентерологічного профілю домінувала ГЕРХ (44,2 %), а 22 % пацієнтів мали в анамнезі дані щодо наявності інфекції *H. pylori* та отриманого лікування за призначенням гастроентеролога згідно тесту на інфекцію *H. pylori*.

Підвищений рівень загального IgE у сироватці крові до початку лікування мали 70,2 % пацієнтів, а підвищений рівень триптази – 17,3 % осіб досліджуваної когорти.

До початку лікування зниження показників якості життя спостерігалось у всіх сферах, які охоплює опитувальник SKINDEХ-29, а саме 100 % пацієнтів мали тяжке або дуже тяжке погіршення якості життя через фізичні симптоми, 75,9 % - тяжке та дуже тяжке погіршення емоційної сфери, 75 % - тяжке та дуже тяжке погіршення функціонування через своє захворювання, а за загальною оцінкою 100 % пацієнтів мали тяжке та дуже тяжке погіршення якості життя.

У відповідності до дизайну роботи, пацієнти були розділені на дві групи спостереження. Група 1 (n=54) мали рецидив симптомів кропив'янки в терміни від 3 до 6 місяців після завершення курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління і отримували курс омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі. Група 2 (n=50) мали рецидив симптомів кропив'янки не раніше ніж через 6 місяців після попереднього курсу неседативних антигістамінних препаратів та отримували дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів. Особи, включені у Групи 1 та 2 не мали статистично достовірних відмінностей за віком, статтю, тривалістю перебігу ТХК, за рівнями триптази та загального сироваткового IgE, а також за показниками якості життя за всіма доменами опитувальника SKINDEХ-29, оцінкою активності ТХК у балах за шкалою UAS7 та за кількістю хворих із тяжкою кропив'янкою, що свідчить про співставність та порівнюваність цих груп між собою за параметрами, що вивчались.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Оптимізація лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку. Медичні перспективи. 2023;28(3):36-45. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.3.288930
2. Dytiatkovska Y. M., Nedohybchenko N. O. The quality of life of patients with frequently reccuring urticaria and the effect of different treatment methods. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023;2(169):185-196. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-185-196.
3. Дитятковська ЄМ, Бендецька ЮВ, Родкіна ІА, Недогибченко НО. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки. Медичні перспективи. 2019;24(4):89-83. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.4.189327.
4. Dityatkovska E, Nedogibchenko N. Treatment of recurrent chronic urticaria. Allergy. 2020;75: 1694-1694.



## РОЗДІЛ 4

### ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОМАЛІЗУМАБУ І ДЕЗЛОРАТАДИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ХРОНІЧНУ КРОПИВ'ЯНКУ

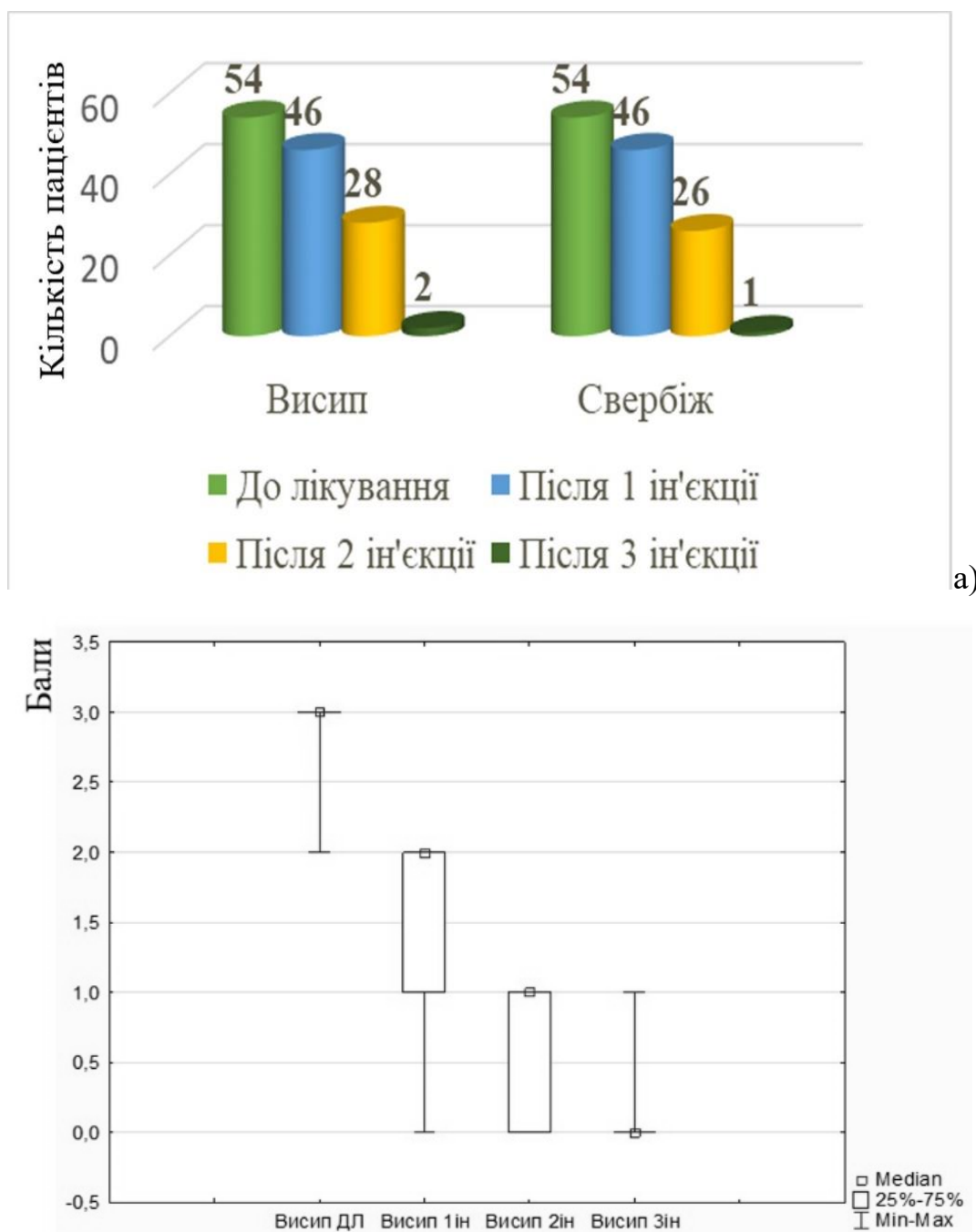
У відповідності до дизайну роботи, пацієнти були розділені на дві групи спостереження. Група 1 (n=54) мали рецидив симптомів кропив'янки в терміни від 3 до 6 місяців після завершення курсу блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління і отримували курс омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі. Група 2 (n=50) мали рецидив симптомів кропив'янки не раніше ніж через 6 місяців після попереднього курсу неседативних антигістамінних препаратів та отримували дезлоратадин 5 мг протягом перших чотирьох тижнів та 20 мг протягом наступних чотирьох тижнів. Детально дизайн роботи було описано в розділі 2 (Матеріали і методи).

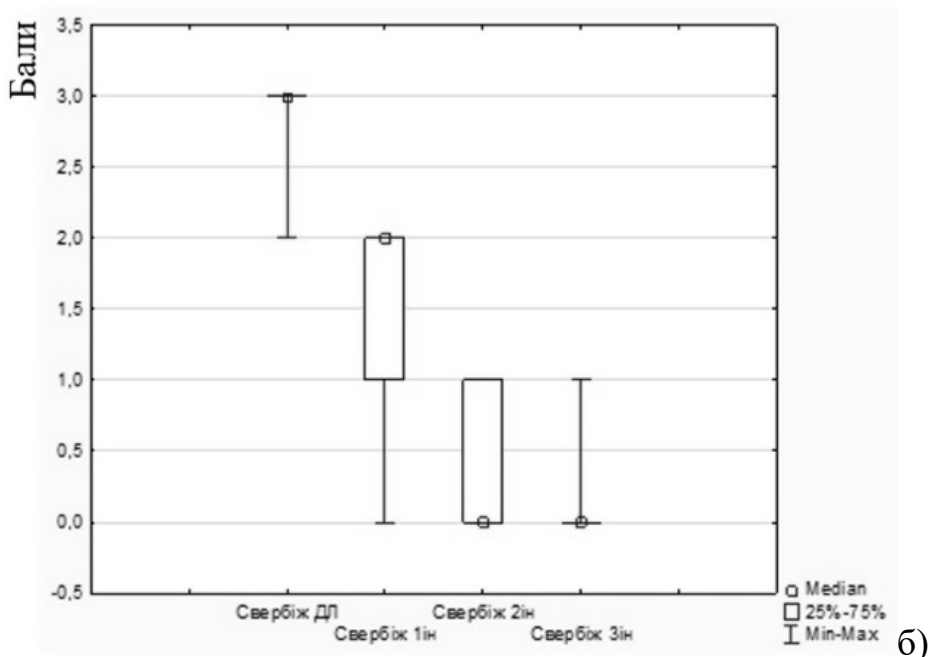
Задачею даного етапу роботи було порівняти ефективність омалізумабу з ефективністю дезлоратадину щодо зменшення клінічної симптоматики (інтенсивності висипу і свербіжу), динаміки лабораторних показників (рівнів загального IgE та триптази сироватки крові), покращення якості життя за результатами опитувальника SKINDEX-29 та пролонгації безрецидивного періоду у хворих на ТХК.

#### **4.1 Порівняння динаміки клінічних проявів кропив'янки у пацієнтів, які приймають омалізумаб або дезлоратадин, та результати катамнестичного спостереження**

У групі пацієнтів, які лікувалися омалізумабом (Група 1), після першої ін'єкції (10 доба дослідження) симптоми повністю зникли у 8 (15 %) пацієнтів, в той же час, виявлено достовірне зниження інтенсивності симптомів з 3 до 2 балів ( $p < 0,01$ ) (рис. 4.1.б). Після другої ін'єкції (32 доба дослідження)

симптоми залишалися у половини хворих, а їх інтенсивність була помірною – медіана інтенсивності складала 1 (1-1) бал для висипу та свербіжа. Після третьої ін'єкції (53 доба дослідження) висип залишився у двох (3,7 %) пацієнтів, а свербіж у одного (1,9 %) пацієнта, а інтенсивність була помірною (1 бал за шкалою UAS) (рис. 4.1).





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

Рис. 4.1 а) Кількість пацієнтів Групи 1, у яких зберігалися симптоми впродовж лікування; б) Динаміка інтенсивності симптомів у пацієнтів Групи 1 впродовж лікування (бали)

Також, 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),  $p < 0,01$ . Динаміка активності кропив'янки у пацієнтів Групи 1 за шкалою UAS7 за візитами представлена на рис. 4.2.

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 UAS7, що обумовило необхідність збільшення дози дезлоратадину до 20 мг на добу. Після восьми тижнів лікування (4 тижні дезлоратадином у дозі 5 мг та 4 тижні у дозі 20 мг), на жаль, зросла кількість симптоматичних хворих до 76 %, а дві третини з них мали середньотяжку інтенсивність симптомів (рис. 4.3).

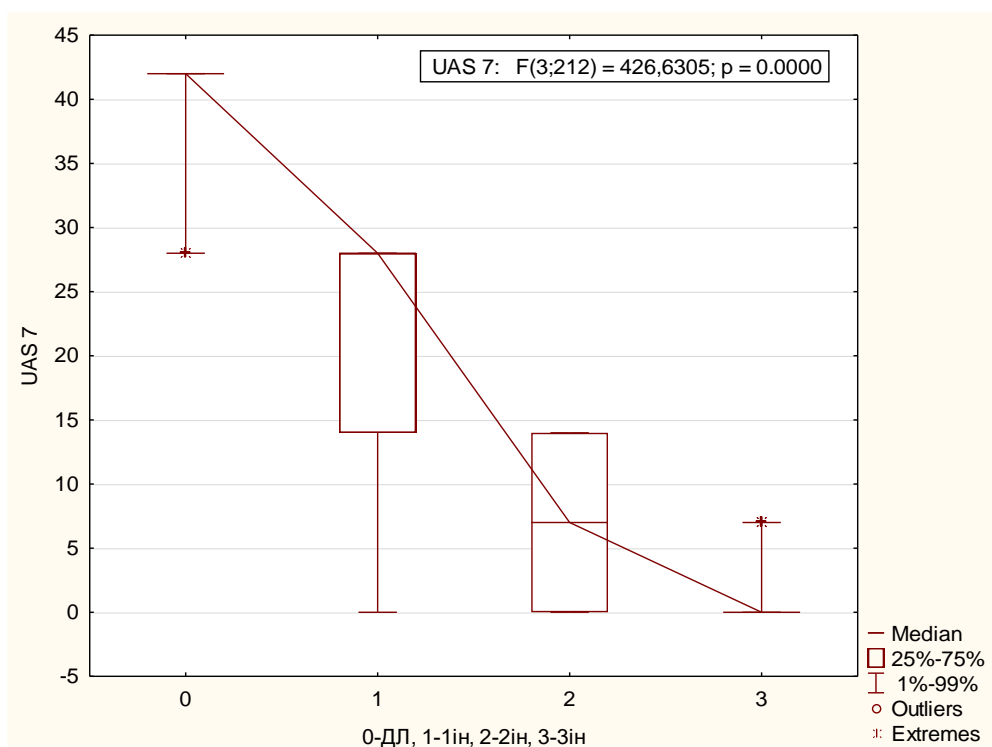
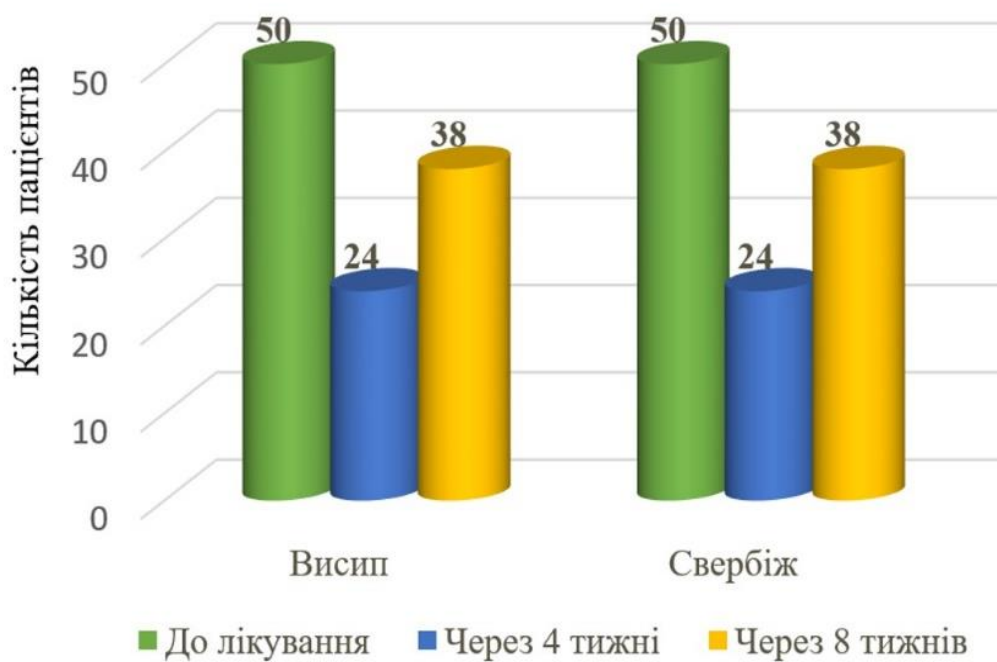
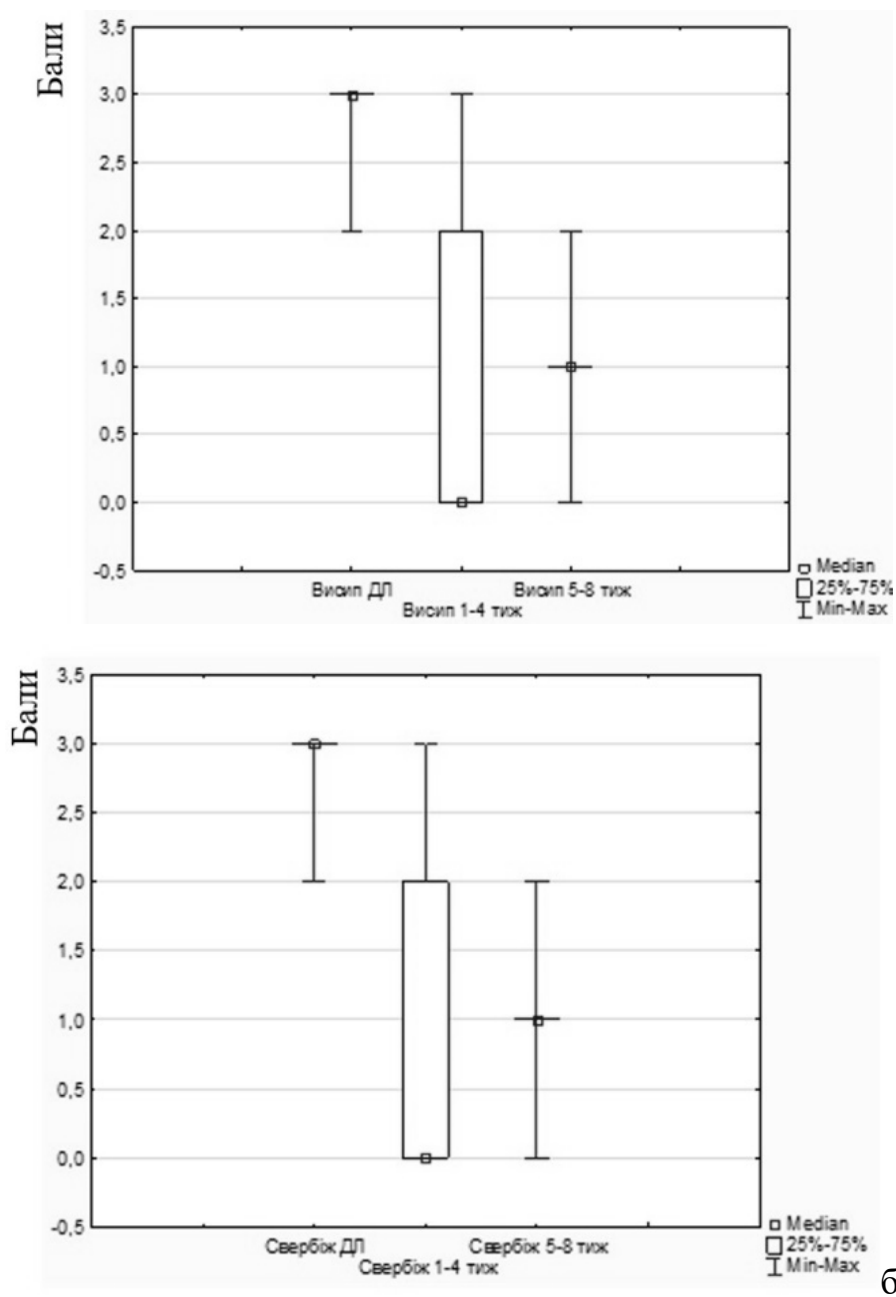


Рис. 4.2 Динаміка активності кропив'янки у пацієнтів Групи 1 за шкалою UAS7 за візитами



a)



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

Рис. 4.3. а) Кількість пацієнтів Групи 1, у яких зберігалися симптоми впродовж лікування; б) Динаміка інтенсивності симптомів (висип та свербіж) у пацієнтів Групи 2 впродовж лікування (бали)

За результатами даного дослідження, у пацієнтів Групи 2 мало місце зниження кількості балів за шкалою активності кропив'янки: 42 (42-42) проти

14 (14-14),  $p < 0,01$ . Динаміка активності кропив'янки у пацієнтів Групи 2 за шкалою UAS7 за візитами представлена на рис. 4.4.

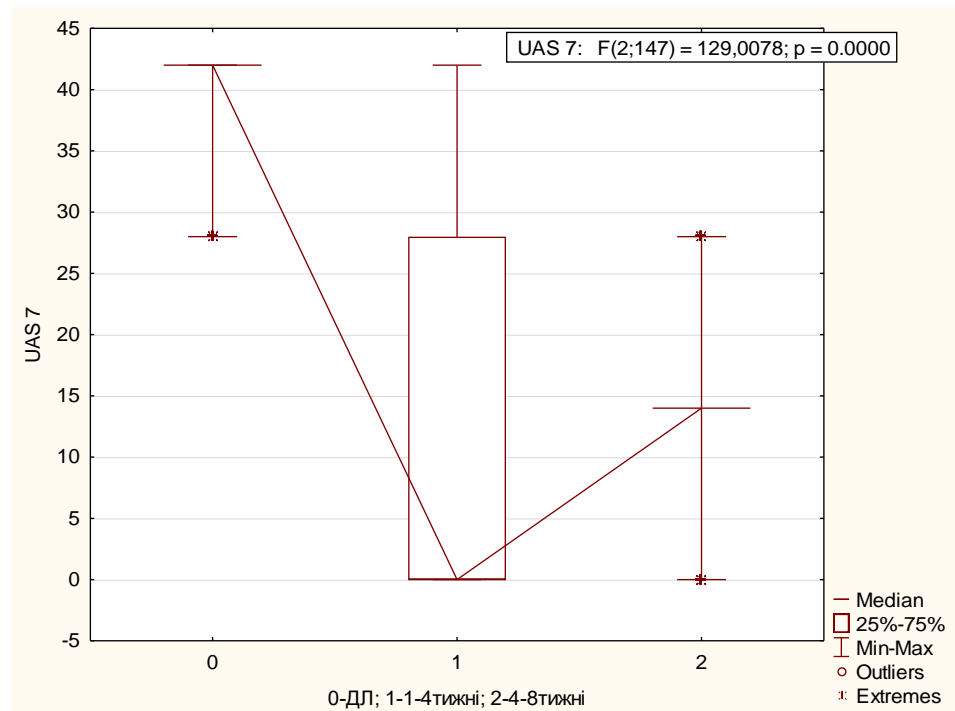
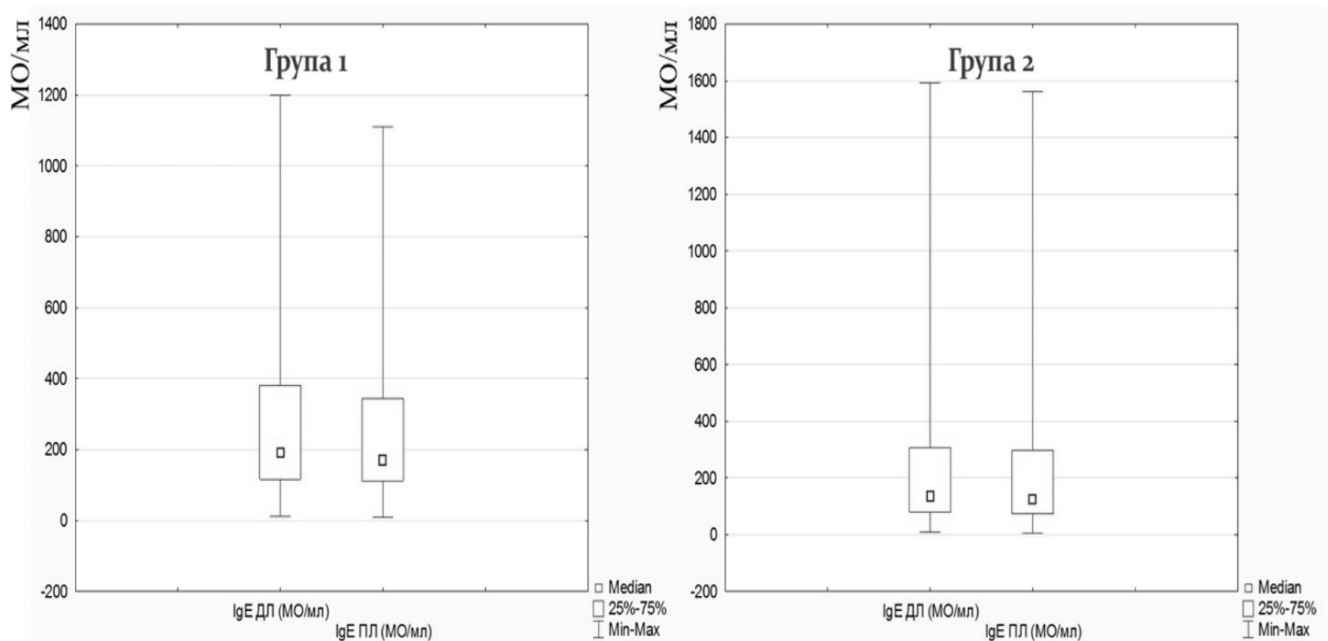


Рис. 4.4 Динаміка активності кропив'янки у пацієнтів Групи 2 за шкалою UAS7 за візитами

Впродовж шести місяців після закінчення дослідного етапу лікування нами проведено катамнестичне 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%),  $p < 0,0001$  з середньою тривалістю безрецидивного періоду 2,5 (1,5-3) місяці.

## 4.2 Вплив омалізумабу у порівнянні з дезлоратадином на рівень IgE у хворих на тяжку хронічну кропив'янку

В обох досліджуваних групах рівень загального IgE після лікування знизився статистично значущо (рис. 4.5): Група 1 - Ме 190,5 (117-381) МО/мл до лікування проти 171,5 (112-345) МО/мл після лікування,  $p < 0,0001$ ; Група 2 - Ме 134,5 (79-307) МО/мл до лікування проти 125 (74-298) МО/мл після лікування,  $p < 0,01$ .



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

Рис. 4.5 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 становив 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 становив 230 (137-448) МО/мл, після лікування – 217 (129-436) МО/мл,  $p = 0,0001$ . Тобто,

рівень загального IgE змінився статистично значущо і у пацієнтів, які лікувалися омалізумабом, і у пацієнтів, які лікувалися дезлоратадином.

#### **4.3 Вплив омалізумабу у порівнянні з дезлоратадином на якість життя пацієнтів**

Як детально описано у матеріалах підрозділу 3.3, пацієнти у групах спостереження були статистично еквівалентні за показниками якості життя до початку лікування (рис. 3.4).

Показники якості життя оцінювали у всіх пацієнтів на кожному візиті. У пацієнтів Групи 1 після лікування достовірно покращилася якість життя за такими показниками, як фізичні симптоми (67,9 (60,7-71,4) балів проти 17,8 (14,3-21,4) балів,  $p < 0,01$ ), емоційна сфера (45 (35-55) балів проти 20 (17,5-22,5) балів,  $p < 0,01$ ), функціонування (42,7 (33,3-51,1) бали проти 16,7 (14,6-22,9) балів,  $p < 0,01$ ), а загальна оцінка негативного впливу захворювання на якість життя за опитувальником SKINDEX-29 статистично значущо знизилася (50,7 (46-56,1) балів проти 17,7 (17-20) балів,  $p < 0,01$ ) (рис. 4.6 – 4.9).

У пацієнтів Групи 2 мало місце покращення якості життя за доменами: фізичні симптоми (64,3 (53,6-71,4) бали проти 35,7 (28,6-39,3) балів,  $p < 0,01$ ), емоційна сфера (42,5 (32,5-52,5) бали проти 32,5 (25-37,5) бали,  $p < 0,01$ ), функціонування (39,6 (31,3-47,9) балів проти 27,1 (18,75-35,4) балів,  $p < 0,01$ ), загальна оцінка негативного впливу захворювання на якість життя за опитувальником SKINDEX-29 (49,9 (43,2-53,8) балів проти 30,6 (26,9-36,2) балів,  $p < 0,01$ ) (рис. 4.10 – 4.13). Однак, як ми можемо побачити з графіків, на момент закінчення дослідного спостереження (9 тижнів) тяжкість кропив'янки та усі домени негативного впливу кропив'янки на якість життя залишалися у пацієнтів цієї групи виразними.



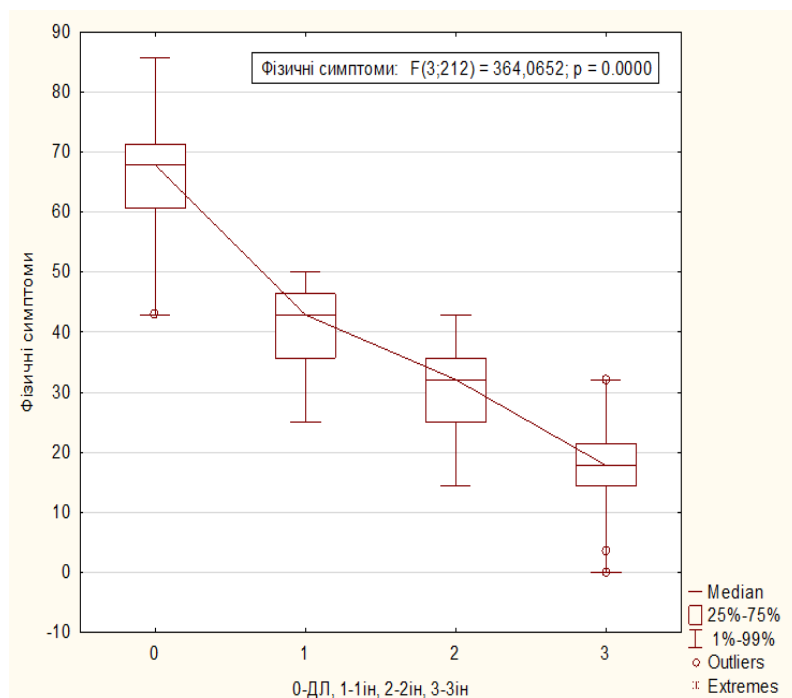


Рис. 4.6 Динаміка показника «фізичні симптоми» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували омалізумаб (Група 1)

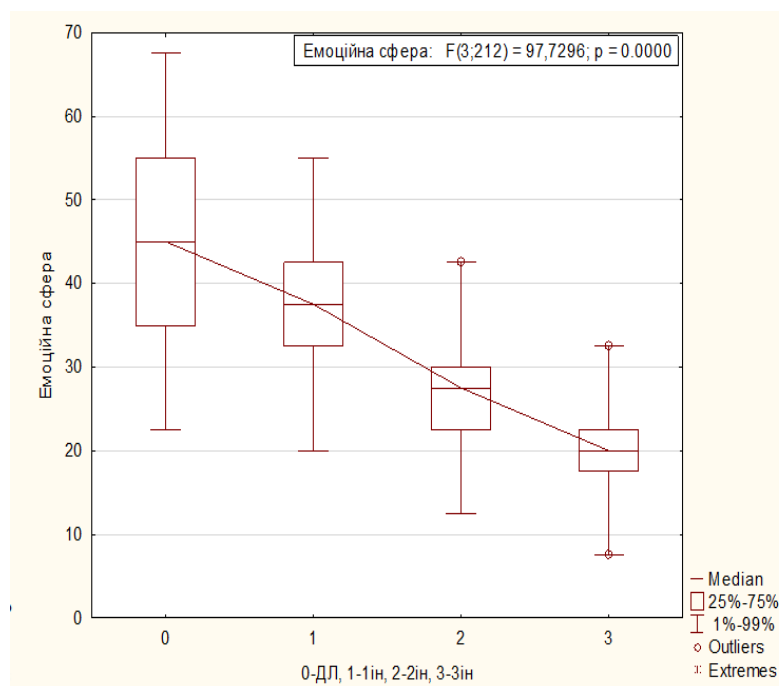


Рис. 4.7 Динаміка показника «емоційна сфера» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували омалізумаб (Група 1)

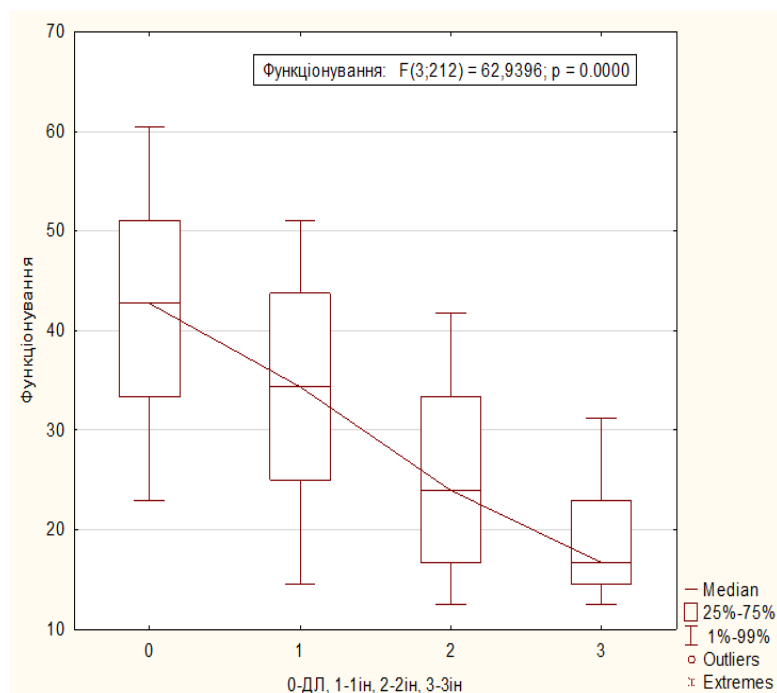


Рис. 4.8 Динаміка показника «функціонування» за опитувальником SKINDEK-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували омалізумаб (Група 1)

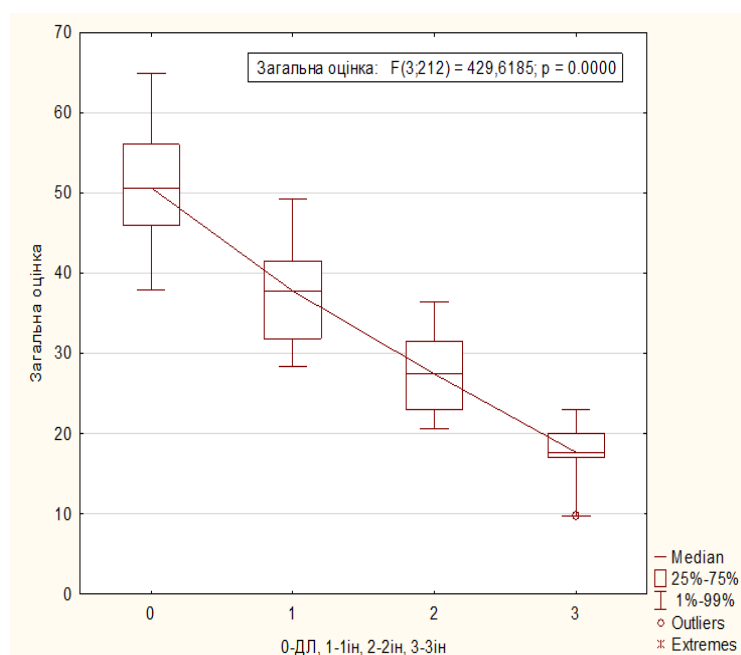


Рис. 4.9 Динаміка показника «загальна оцінка» за опитувальником SKINDEK-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували омалізумаб (Група 1)

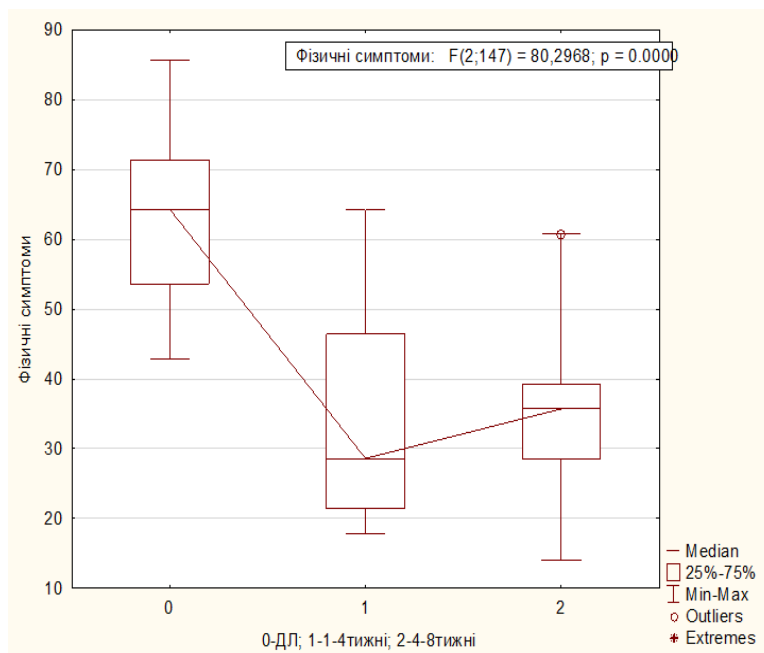


Рис. 4.10 Динаміка показника «фізичні симптоми» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували дезлоратадин (Група 2)

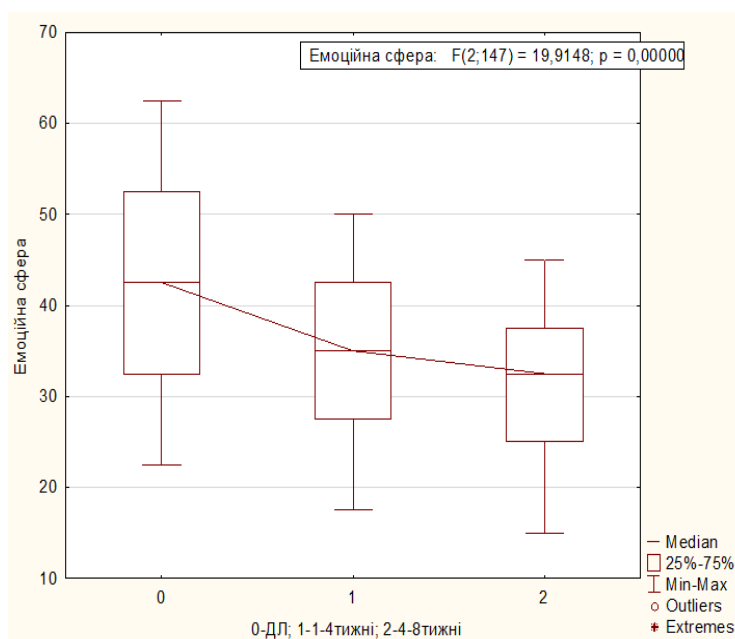


Рис. 4.11 Динаміка показника «емоційна сфера» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували дезлоратадин (Група 2)

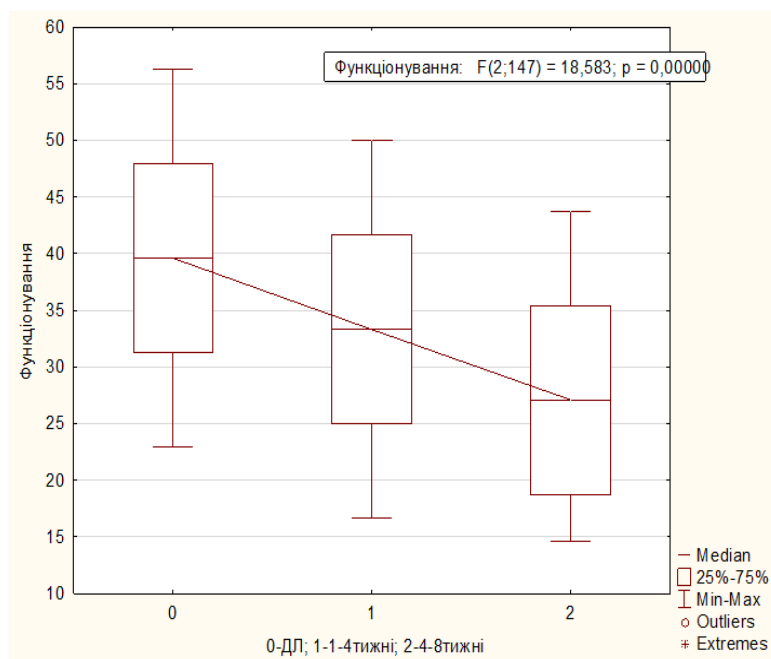


Рис. 4.12 Динаміка показника «функціонування» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували дезлоратадин (Група 2)

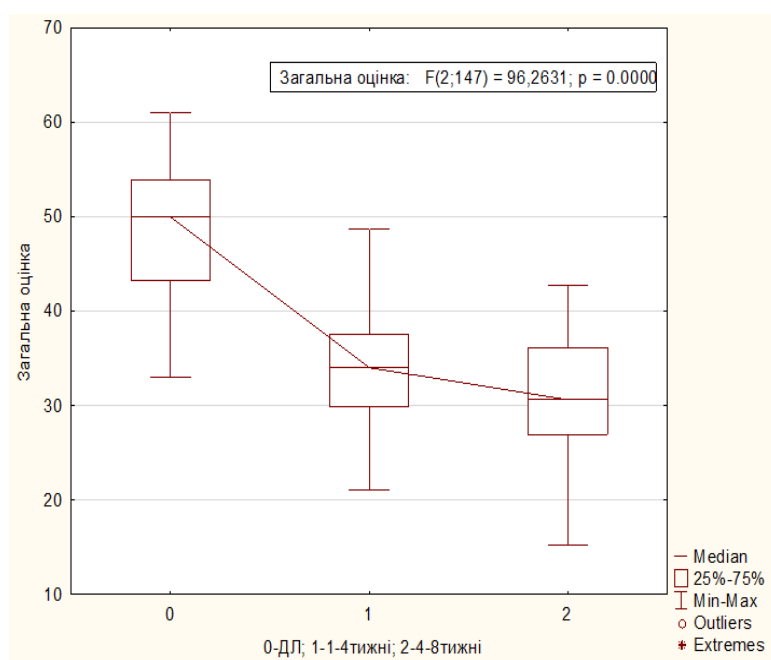


Рис. 4.13 Динаміка показника «загальна оцінка» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою, які отримували дезлоратадин (Група 2)

При порівнянні тяжкості кропив'янки та показників якості життя у пацієнтів двох груп після закінчення дослідного етапу лікування, а саме через 10 діб після третьої ін'єкції омалізумабу (52 день дослідження) у пацієнтів Групи 1 та через дев'ять тижнів від початку лікування у пацієнтів Групи 2 було виявлено, що пацієнти, які лікувалися омалізумабом, мали статистично значущо нижчі виразність фізичних симптомів (17,8 (14,3-21,4) балів проти 35,7 (28,6-39,3) балів,  $p < 0,001$ ), негативний вплив захворювання на емоційну сферу (20 (17,5-22,5) балів проти 32,5 (25-37,5) балів,  $p < 0,001$ ), а також негативний вплив захворювання на функціонування (16,7 (14,6-22,9) балів проти 27,1 (18,8-35,4) балів,  $p < 0,001$ ) та показник загальної оцінки негативного впливу кропив'янки на якість життя за опитувальником SKINDEX-29 (17,7 (17-20) балів проти 30,6 (26,9-36,2),  $p < 0,001$ ) (рис. 4.14-4.17).

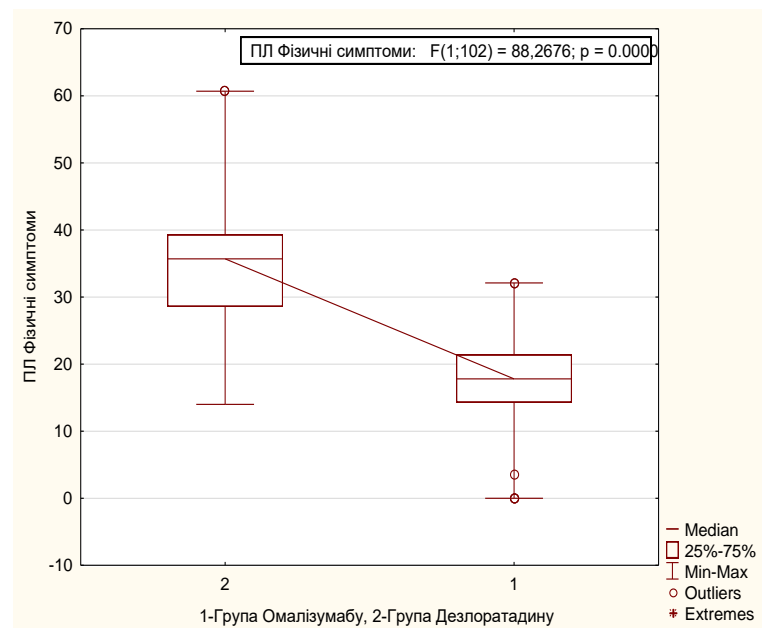


Рис. 4.14 Порівняння показника «фізичні симптоми» за опитувальником SKINDEX-29 у пацієнтів двох груп після закінчення етапу лікування

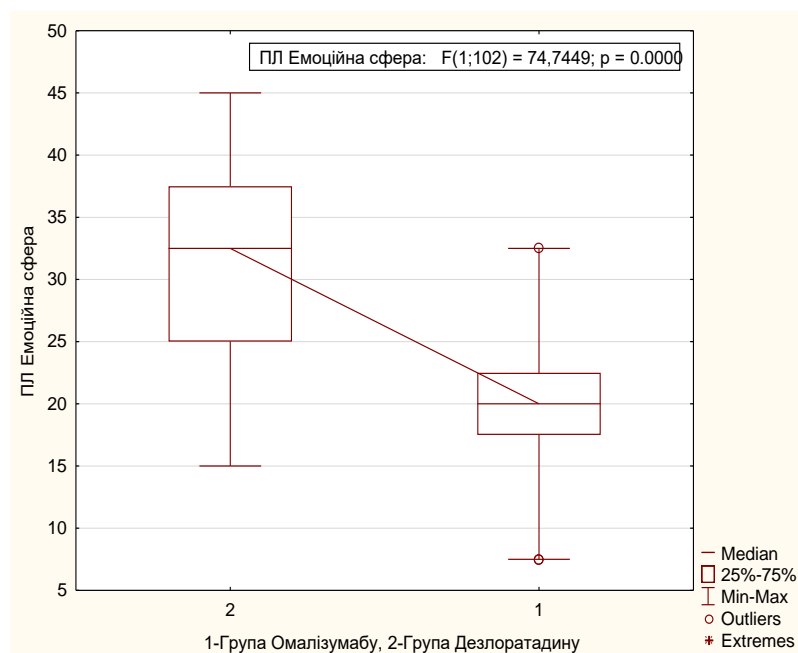


Рис. 4.15 Порівняння показника «емоційна сфера» за опитувальником SKINDEX-29 у пацієнтів двох груп після закінчення етапу лікування

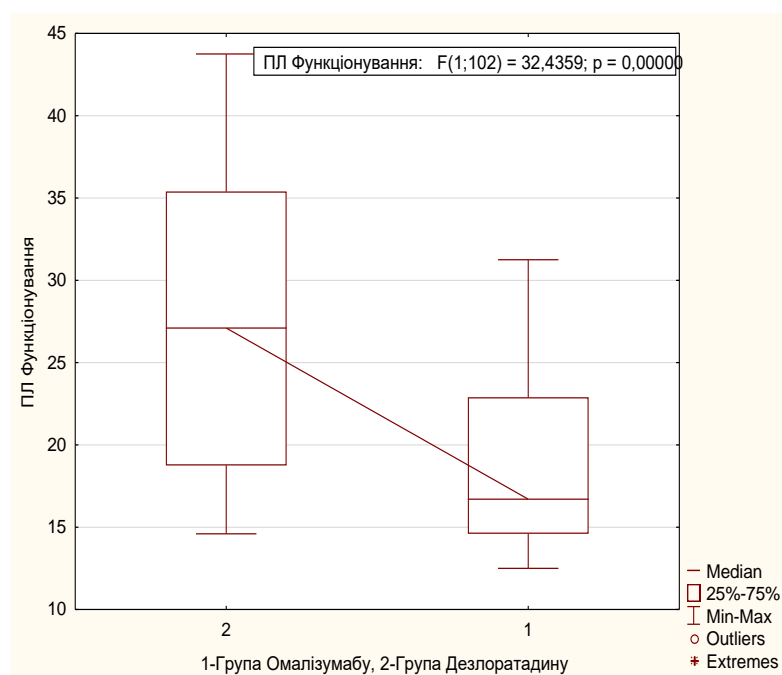


Рис. 4.16 Порівняння показника «функціонування» за опитувальником SKINDEX-29 у пацієнтів двох груп після закінчення етапу лікування

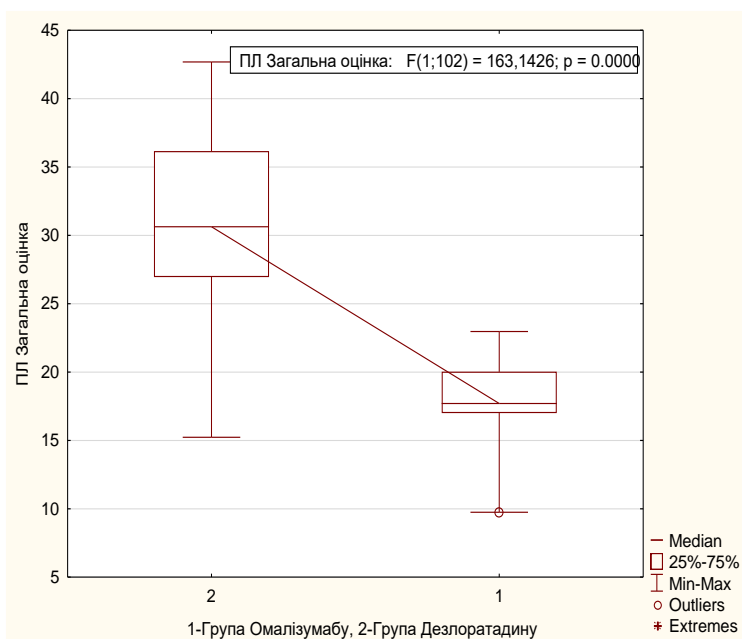


Рис. 4.17 Порівняння показника «загальна оцінка» за опитувальником SKINDEX-29 у пацієнтів двох груп після закінчення етапу лікування

Через 53 доби дослідження у хворих Групи 1 та через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином у хворих Групи 2 було визначено, що серед осіб, які лікувалися дезлоратадином, залишалося ще 24 % (12 з 50) із дуже тяжкими та тяжкими симптомами, 44 % (22 з 50) і 46 % (23 з 50) із тяжким та дуже тяжким негативним впливом кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та 46% (23 з 50) із загальною оцінкою впливу захворювання на якість життя «тяжка» (рис.4.9-4.12).

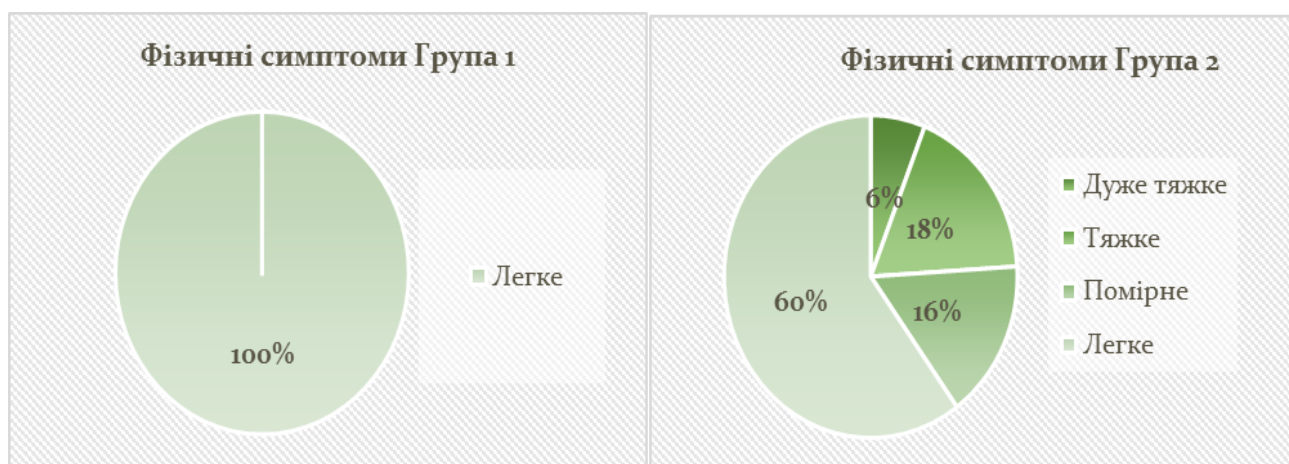


Рис. 4.9 Порівняння тяжкості впливу фізичних симптомів на якість життя у пацієнтів двох груп порівняння

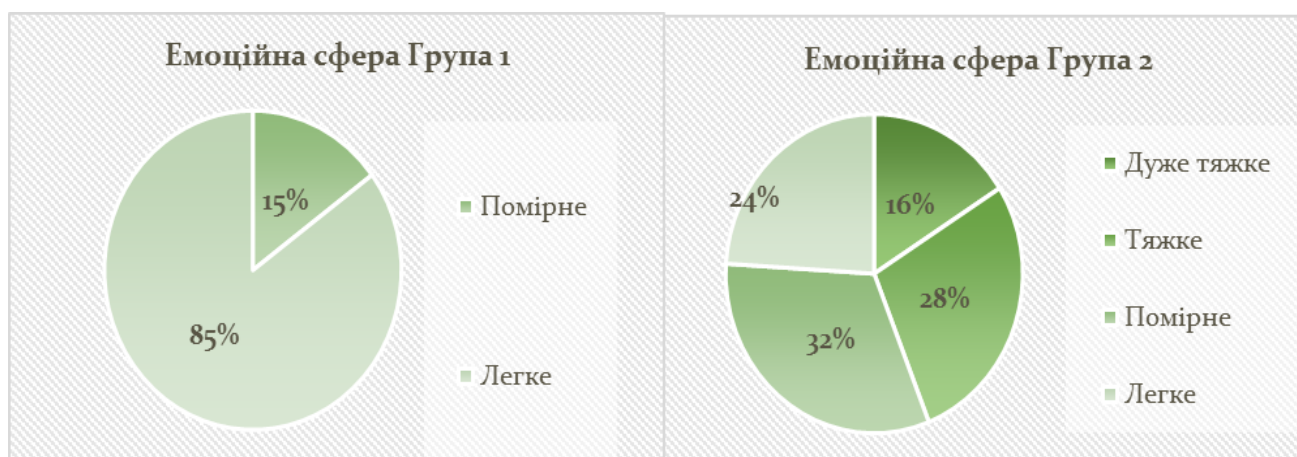


Рис. 4.10 Порівняння тяжкості впливу порушення емоційної сфери на якість життя у пацієнтів двох груп порівняння

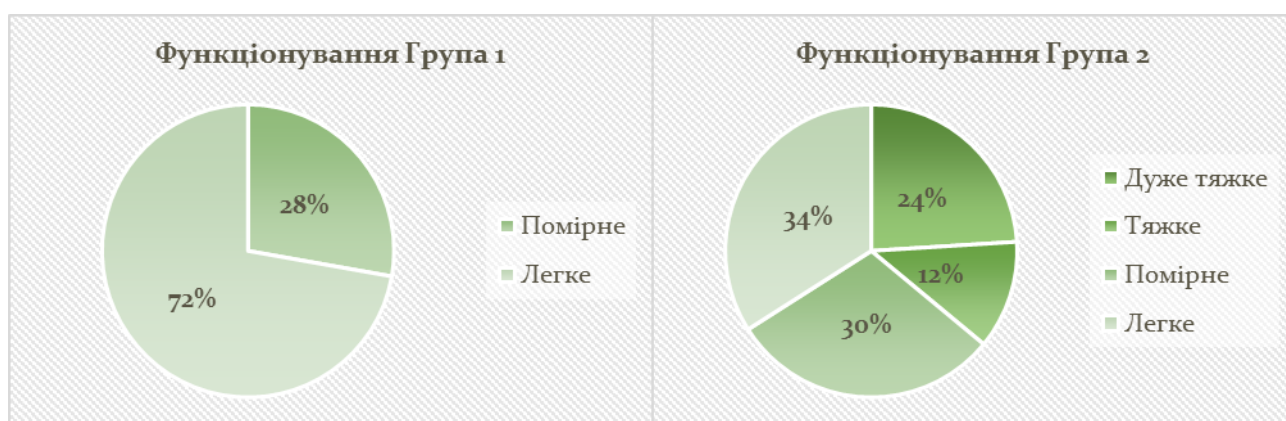


Рис. 4.11 Порівняння тяжкості впливу порушення функціонування на якість життя у пацієнтів двох груп порівняння

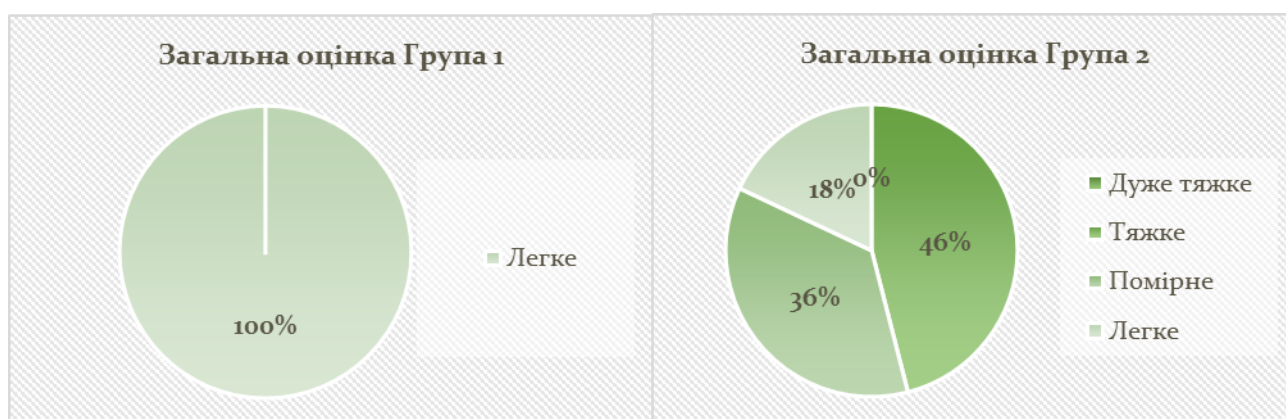


Рис. 4.12 Порівняння тяжкості загального погіршення якості життя у пацієнтів двох груп порівняння



Слід зазначити, що серед хворих, які лікувалися омалізумабом (Група 1), не спостерігалось жодного випадку важкого або дуже важкого негативного впливу на якість життя по жодному з доменів, які визначаються за допомогою опитувальника SKINDEX-29.

#### 4.4 Узагальнення результатів дослідження

Нами встановлено, що у пацієнтів Групи 1 призначення омалізумабу в мінімальній дозі дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки вже після першої ін'єкції у 15 % випадків, а після третьої ін'єкції мала місце стійка ремісія з відсутністю симптомів кропив'янки протягом шести місяців катамнестичного спостереження в 92,3 % пацієнтів, проти наявних 24 % досліджуваних Групи 2, які після терапії за оцінкою UAS7 мали дуже тяжкі та тяжкі симптоми. Також виявлено, що у пацієнтів обох груп спостереження після проведеного лікування рівень загального IgE сироватки крові статистично значущо знизився, при цьому, частки хворих із підвищеним рівнем IgE залишалися незмінними в обох групах. При порівнянні тяжкості кропив'янки та показників якості життя у пацієнтів двох груп після закінчення дослідного етапу лікування було виявлено, що пацієнти, які лікувалися омалізумабом, мали статистично значущо нижчі виразність фізичних симптомів (17,8 (14,3-21,4) балів проти 35,7 (28,6-39,3) балів,  $p < 0,001$ ), негативний вплив захворювання на емоційну сферу (20 (17,5-22,5) балів проти 32,5 (25-37,5) балів,  $p < 0,001$ ), а також негативний вплив захворювання на функціонування (16,7 (14,6-22,9) балів проти 27,1 (18,8-35,4) балів,  $p < 0,001$ ) та показник загальної оцінки негативного впливу кропив'янки на якість життя за опитувальником SKINDEX-29 (17,7 (17-20) балів проти 30,6 (26,9-36,2),  $p = < 0,001$ ) Після завершення лікування у пацієнтів Групи 2 через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином за опитувальником SKINDEX-29 у 44 % випадків зберігались тяжкий та у 46% дуже тяжкий негативний вплив кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та у 46 % випадків мала місце низька якість життя за узагальнюючою оцінкою впливу

захворювання на рівні «тяжка». В той же час, серед хворих Групи 1 після завершення терапії омалізумабом на 53 добу спостереження не було зареєстровано жодного випадку важкого або дуже важкого негативного впливу кропив'янки на якість життя по жодному з доменів (опитувальник SKINDEX-29). Катамнестичне спостереження за пацієнтами з метою контролю ефективності лікування шляхом визначення активності кропив'янки за шкалою UAS7 показало, що протягом шести місяців серед пацієнтів Групи 1 7,4 % пацієнтів мали рецидив ТХК, а серед пацієнтів Групи 2 – 42 % ( $p < 0,0001$ ), з середньою тривалістю безрецидивного періоду 2,5 (1,5-3) місяці. Таким чином, підтверджена ефективність та обґрунтована доцільність призначення лікування омалізумабом у мінімальній дозі для дорослих 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 блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Оптимізація лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку. Медичні перспективи. 2023;28(3):36-45. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.3.288930
2. Dytiatkovska Y. M., Nedohybchenko N. O. The quality of life of patients with frequently recurring urticaria and the effect of different treatment methods. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023;2(169):185-196. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-185-196.
3. Дитятковська ЄМ, Бендецька ЮВ, Родкіна ІА, Недогибченко НО. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки. Медичні перспективи. 2019;24(4):89-83. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.4.189327.
4. Dityatkovska E, Nedogibchenko N. Treatment of recurrent chronic urticaria. Allergy. 2020;75: 1694-1694.

## РОЗДІЛ 5

### РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ПЕРЕДВАКЦИНАЛЬНОЇ (ПРОТИ ВІРУСУ SARS-COV-2) ПІДГОТОВКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ХРОНІЧНОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ

Надзвичайна поширеність інфекції SARS-CoV-2 та тяжкі медичні і соціально-економічні наслідки пандемії викликали необхідність прискореної розробки специфічних вакцин та проведення тотальної вакцинальної кампанії. Загальновідомим фактом є те, що пацієнти з ХК не мають більшого ризику розвитку серйозної алергічної реакції, такої як медикаментозна анафілаксія (144). Однак, через брак доступної інформації щодо безпеки вакцинації саме у хворих на ТХК, серед пацієнтів і лікарів існує побоювання та деякі помилкові уявлення щодо алергічних реакцій на вакцину від COVID-19, що може призвести до відмови від вакцинації (145). У той же час, літературних даних щодо поширеності і тяжкості реакцій пацієнтів із ТХК на вакцину проти COVID-19 на сьогодні недостатньо.

#### 5.1 Ефективність підготовки до вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів із тяжкою хронічною кропив'янкою

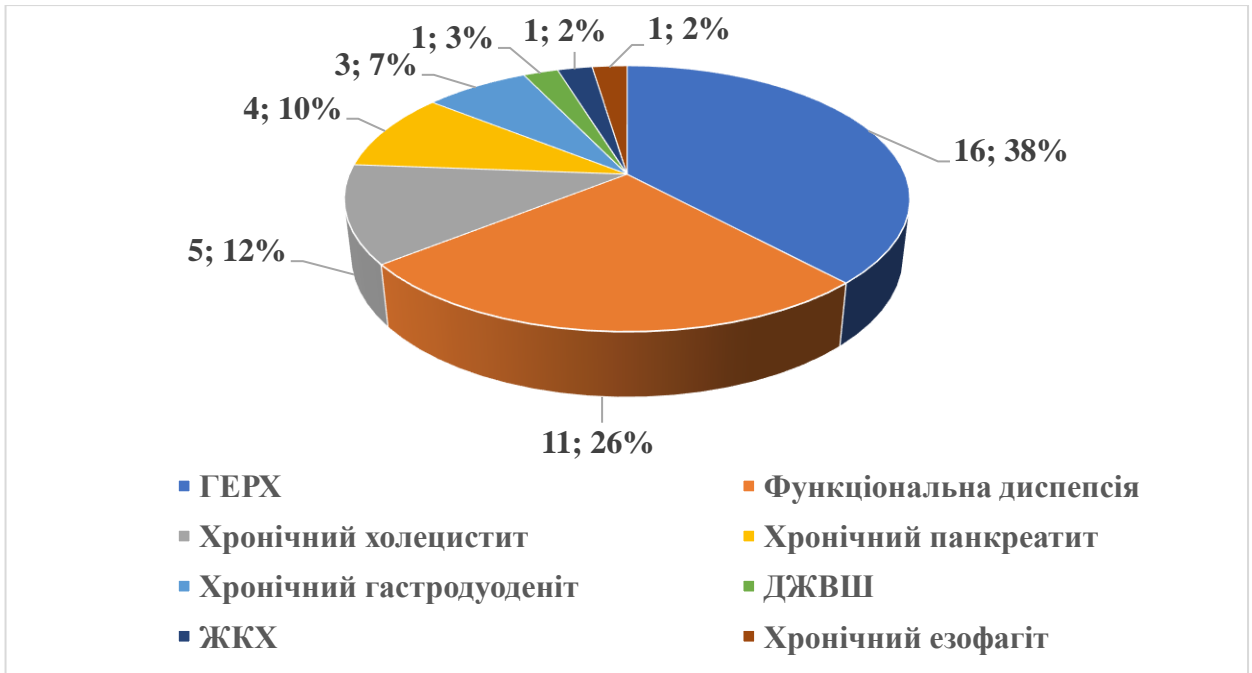
Метою цього етапу роботи було розробити персоніфікований алгоритм вакцинації від COVID-19 для хворих на ТХК та оцінити його ефективність. Детальне описання матеріалів і методів цього етапі дослідження представлено у розділі 2. Підготовку до вакцинації проти вірусу SARS-COV-2 (мРНК вакциною BioNTech Pfizer COMIRNATY® у 9 хворих та інактивованою вакциною Coronovac Sinovac – у 21 пацієнта) проводили за розробленим алгоритмом: вимірювання рівня триптази крові; при нормальному рівні триптази (< 11 мкг/л) пацієнт отримував 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при підвищеному рівні триптази ( $\geq$  11 мкг/л) пацієнти

отримували 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації. За 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом ацетилсаліцилової кислоти, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністів рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокаторів та інгібіторів протонної помпи, оскільки саме ці препарати визнані кофакторами ризику тяжкої реакції гіперчутливості Європейським реєстром анафілаксії (107). Подальше спостереження за станом пацієнтів проводили протягом першої доби після вакцинації (включаючи ретельне фізикальне обстеження).

До аналізу були включені дані 30 пацієнтів віком від 24 до 63 років, Ме 52 (39-59) роки, з яких 20 (66,7 %) – жінки. Тривалість захворювання була, у середньому, 6 (2,5-10) років, а 19 пацієнтів (63,3 %) хворіли на кропив'янку протягом п'яти і більше років. Усі 30 пацієнтів (100 %) мали тяжкий ступінь перебігу хронічної кропив'янки: від 28 до 42 балів за шкалою UAS7, Ме 42 (42-42) балів.

Супутню алергологічну патологію мали 8 пацієнтів (26,7 %): найбільш поширеним був АР – у 4 пацієнтів (13,3 %), бронхіальна астма і алергічний кон'юнктивіт – по 3 пацієнти (по 10 %), та медикаментозна алергія у одного пацієнта (3,3 %). Дві та більше супутні алергопатології мали 3 пацієнти (10 %).

Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали одне чи декілька супутніх захворювань органів травлення. 10 (33,3 %) пацієнтів мали тільки супутню ГЕРХ, 7 (23,3 %) пацієнтів – тільки функціональну диспепсію, 2 (6,7 %) пацієнти мали ізольовано хронічний панкреатит та 3 (10 %) пацієнти – хронічний холецистит. При цьому 8 (26,7 %) пацієнтів мали супутню гастроентерологічну поліморбідність (два та більше захворювання). Також 8 (26,7 %) пацієнтів мали в анамнезі дані щодо наявності інфекції *H. pylori* та отриманого лікування за призначенням гастроентеролога. Структура поширеності захворювань представлена на рис. 5.1.



Примітка: GERD – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; ЖКХ – жовчнокам’яна хвороба; ДЖВШ – дискінезія жовчовивідних шляхів.

Рис. 5.1 Структура поширеності гастроентерологічних захворювань серед хворих на тяжку хронічну кропив’янку, які проходили передвакцинальну підготовку

Усі показники якості життя пацієнтів даної підгрупи були знижені через вплив симптомів кропив’янки (рис. 5.2).

За опитувальником SKINDEX-29 медіана домену «фізичні симптоми» складала 67,9 (53,6-75) балів (від 46,4 до 82,1 балів), при цьому 25 пацієнтів (83,3 %) мали дуже тяжкий вплив за цим доменом на якість життя, а решта 5 (16,7 %) – тяжкий. Медіана домену «емоційна сфера» складала 43,8 (32,5-50) балів (від 22,5 до 62,5 балів), 18 пацієнтів (60 %) мали дуже тяжкий вплив за цим доменом на якість життя, а тяжкий вплив мали 3 пацієнти (10 %). Медіана домену «функціонування» складала 41,7 (33,3-50) балів (від 22,9 до 58,3), 20 пацієнтів (66,7 %) мали дуже тяжкий вплив за цим доменом на якість життя, а тяжкий вплив мали 3 пацієнти (10 %). Медіана домену «загальна оцінка» складала 49 (44,7-53,8) балів (від 38 до 59,9 балів), при цьому 25 пацієнтів

(83,3 %) мали дуже тяжкий вплив за цим доменом на якість життя, а решта 5 (16,7 %) – тяжкий.

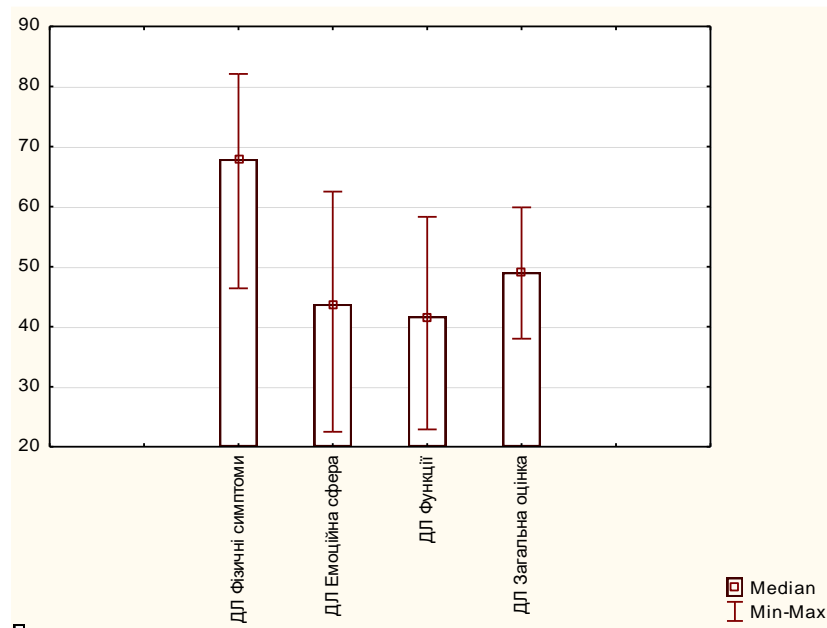


Рис.5.2 Показники якості життя пацієнтів досліджуваної когорти за опитувальником SKINEX-29

12 (40 %) пацієнтів мали нормальний рівень триптази сироватки крові на момент включення у дослідження: від 2,7 до 10,2 мкг/л, Me 6,65 (5,15-8,9) мкг/л, та отримали фармакологічну підготовку у вигляді 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації (підгрупа БІ). А 18 (60 %) пацієнтів мали підвищений рівень триптази – від 11,04 до 42,3 мкг/л, Me 17,2 (15,1-21,3) мкг/л та отримали відповідну передвакцинальну підготовку: 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації (підгрупа БІІ).

Пацієнти двох виділених підгруп були співставні між собою за статтю ( $p=1$ ), але хворі групи БІІ були статистично значущо старші за віком (56,5 (41-60) років vs 43 (36-52,5) роки,  $p=0,03$ ). Стаж основного захворювання в групі БІ становив 10,4 (3,5-13) років, а в групі БІІ - 5 (2-10) років, при цьому різниця не була статистично значущою ( $p=0,29$ ).

Показники якості життя за опитувальником SKINDEХ-29 були статистично еквівалентні у підгрупах за усіма доменами (рис. 5.3).

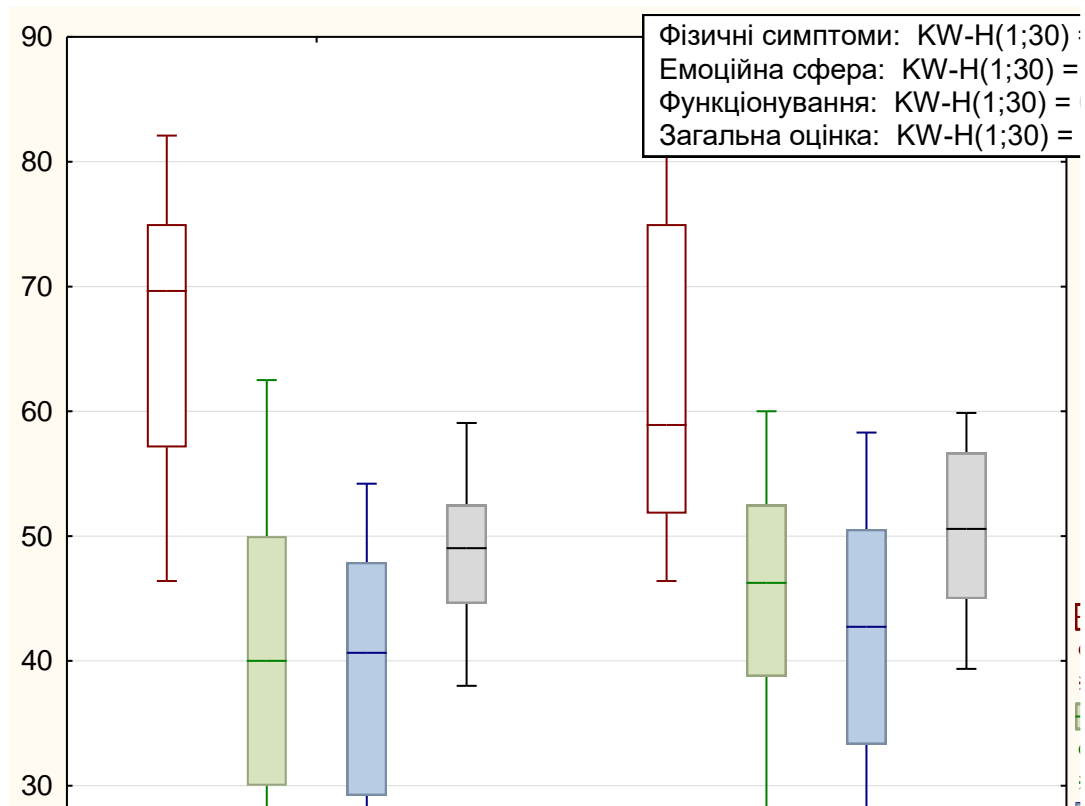


Рис. 5.3 Порівняння показників якості життя за опитувальником SKINDEХ-29 між пацієнтами підгруп БІ і БІІ

Не було виявлено статистично достовірних відмінностей у поширеності супутньої гастроентерологічної патології між групами пацієнтів, однак, простежувалася тенденція до більшої поширеності анамнезу інфікування *H. pylori* серед хворих підгрупи БІІ (38,9 % vs 8,3 % у підгрупі БІ,  $p=0,07$ ). Зауважимо, що усі пацієнти включалися у дослідження тільки після лікування супутньої гастроентерологічної патології у профільного спеціаліста.

Супутня алергопатологія статистично значущо частіше зустрічалася серед пацієнтів підгрупи БІ – в 6 (50 %) випадках та тільки у 2 (11,1 %) пацієнтів підгрупи БІІ,  $p=0,02$ . Медіана рівня загального IgE у пацієнтів підгрупи БІ становила 144 (98,5-223,5) МО/мл, а у пацієнтів підгрупи БІІ – 93,5

(37-172) МО/мл, різниця не була статистично достовірною ( $p=0,22$ ). Було виявлено тенденцію до позитивної асоціації між рівнем триптази і віком пацієнтів ( $R=0,32$ ,  $p=0,09$ ) (рис. 5.4), а також була тенденція до негативної асоціації між рівнем триптази та наявністю супутньої алергопатології ( $R=-0,36$ ,  $p=0,05$ ), у той же час, не було виявлено взаємозв'язку між рівнем триптази і рівнем загального IgE ( $R=-0,18$ ,  $p=0,33$ ).

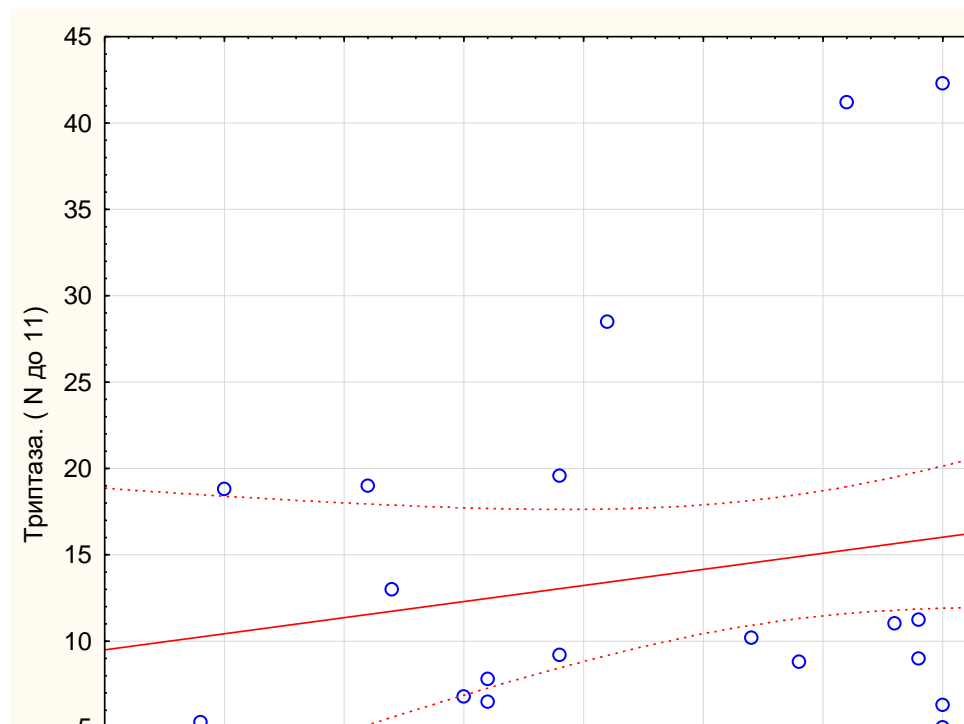


Рис. 5.4 Графічне зображення тенденції до асоціації між рівнем триптази та віком пацієнтів

Після проведення вакцинації подальше спостереження за станом пацієнтів, включаючи ретельне фізикальне обстеження, проводили протягом доби. За час спостереження не було виявлено гіпертермічної реакції, анафілактичної реакції, посилення явищ кропив'янки та інших небажаних явищ у жодного з пацієнтів обох досліджуваних груп.



## 5.2 Узагальнення результатів дослідження

З метою розробити персоніфікований алгоритм вакцинації від COVID-19 для хворих на ТХК та оцінити його ефективність у дослідження було включено 30 пацієнтів віком від 24 до 63 років, Ме 52 (39-59) роки, з яких 66,7 % – жінки. Тривалість захворювання була, у середньому, 6 років, а 63,3 % пацієнтів хворіли на кропив'янку протягом п'яти і більше років. Усі 100 % пацієнтів мали тяжкий ступінь перебігу хронічної кропив'янки: від 28 до 42 балів за шкалою UAS7, Ме 42 (42-42) балів. Серед пацієнтів із тяжким перебігом хронічної кропив'янки та супутньою гастроентерологічною патологією, включених у дослідження, 60 % мали підвищений рівень триптази сироватки крові, а також були більш старшого віку та мали більшу поширеність анамнезу інфекції *H. pylori*, але меншу поширеність супутньої алергопатології. Рівень триптази не корелював із рівнем загального IgE. Підготовку до вакцинації проти вірусу SARS-COV-2 (інактивованою вакциною CoronovAC Sinovac у 21 пацієнта та мРНК вакциною BioNTech Pfizer COMIRNATY® у решти 9 хворих) проводили за наступним алгоритмом: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази (< 11 мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи). Розроблений індивідуальний алгоритм передвакцинальної підготовки хворих на тяжку хронічну кропив'янку показав свою ефективність щодо підготовки такої важкої категорії пацієнтів, як хворі на ТХК, до вакцинації від інфекції SARS-CoV-2, яка на сьогоднішній день є життєво необхідною.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Ефективність та безпечність підготовки до вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів із хронічною рецидивуючою кропив'янкою. Астма та алергія. 2023;2:30–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-30-34.

## РОЗДІЛ 6

### ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ХРОНІЧНУ КРОПИВ'ЯНКУ

Зростаюча поширеність алергічних захворювань у світі накладає свій тягар і на вагітних жінок, серед яких поширеність алергічних захворювань складає від 5 до 25 % за різними даними (68,146). Імунна система в період гестації має свої особливості, оскільки задля успіху імплантації та виношування переходить на період від 8 до 32 тижня до стану фізіологічної імуносупресії шляхом зниження активності клітинної ланки імунітету (147).

Загальновідомим фактом є те, що застосування дуже великого переліку препаратів під час вагітності протипоказано. З цією проблемою стикаються і алергологи, коли мають потребу лікувати пацієнток в період гестації, оскільки алергічне захворювання у цей період може загостритися, а підходити до вибору терапевтичних препаратів необхідно ретельно через потенційні ризики впливу деяких з них на плід (148,149).

На щастя, планування вагітності на сьогодні є дедалі популярнішим у цивілізованому суспільстві. Особливу увагу є необхідність приділити прегравідарній підготовці жінок, які мають супутню хронічну патологію, в тому числі і ТХК, оскільки це потенційно дозволить нівелювати негативний вплив самого захворювання і лікарських засобів на перебіг періоду гестації.

#### **6.1 Особливості прегравідарного періоду у жінок із тяжкою хронічною кропив'янкою та ефективність застосування омалізумабу з метою досягнення тривалої ремісії**

Метою даного етапу дослідження було розробити персоніфікований алгоритм лікування ТХК у жінок, які планують вагітність, та перевірити його ефективність.

Задля виконання поставлених задач 23 пацієнтки із ТХК віком від 19 до 43 років, Ме 35 (31-38) років, які планували вагітність, включили у дослідження. Було розроблено протокол, за яким пацієнтки проходили прегравідарну підготовку за допомогою застосування трьох ін'єкцій омалізумабу в дозуванні 150 мг з інтервалом у 21 день. Детальний дизайн дослідження наведений у підрозділі 2.1.

Стаж захворювання включених у дослідження пацієнток складав від 1,5 до 21 року, Ме 3,5 (2-8) роки, 10 з них (43,5 %) мали стаж захворювання 5 і більше років. 4 (17,4 %) пацієнтки мали супутню алергопатологію: на бронхіальну астму хворіли дві пацієнтки (8,7 %), одна пацієнтка мала алергічний ринокон'юнктивіт (4,3 %) і одна пацієнтка – алергічний дерматит (4,4 %).

Інтенсивність висипу і свербіж до початку лікування у більшості випадків була найвищою, медіана складала 3 (3-3) бали для обох симптомів. За шкалою UAS7 усі жінки мали тяжку кропив'янку, від 28 до 42 балів, медіана 42 (42-42) бали.

Рівень триптази сироватки крові був підвищений у чотирьох пацієнток (17,4 %), рівень триптази був від 1,5 до 28,5 мкг/л, медіана складала 5,6 (2,6-7,2) мкг/л. Рівень загального IgE сироватки крові до лікування був від 18 до 1200 МО/мл, медіана 216 (139-345) МО/мл, підвищений рівень мали 18 пацієнток (78,3 %).

За опитувальником SKINDEX-29 21 пацієнтка (91,3 %) мала дуже тяжке та 2 пацієнтки (8,7 %) мали тяжке погіршення якості життя за доменом «фізичні симптоми», Ме складала 67,9 (60,7-75) балів. За доменом «емоційна сфера» 15 пацієнток (65,2 %) мали дуже тяжке та 5 пацієнток (21,7 %) – тяжке погіршення якості життя, Ме становила 40 (30-50) балів. За доменом «функціонування» медіана складала 41,7 (35,4-51,1) бали, 15 пацієнток (65,2 %) мали дуже тяжке та 5 пацієнток (21,7 %) – тяжке погіршення якості життя. За загальною оцінкою 20 пацієнток (86,9 %) мали дуже тяжкий та 3 пацієнтки (13,1 %) – тяжкий вплив ТХК на якість їх життя, медіана складала 50,5 (45,5-54,6) балів.

На рис. 6.1 представлена кількість пацієнок, які мали симптоми на різних візитах. Як видно з діаграми, після першої ін'єкції омалізумабу тільки 5 пацієнок (21,7 %) повністю позбавилися симптомів кропив'янки. Однак, після третьої ін'єкції симптоми вже турбували тільки двох пацієнок (91,3 % були безсимптомні), а ті симптоми, які залишилися, були помірної інтенсивності (Me 0 (0-1) для висипу та свербіжу, рис. 6.2 та 6.3).

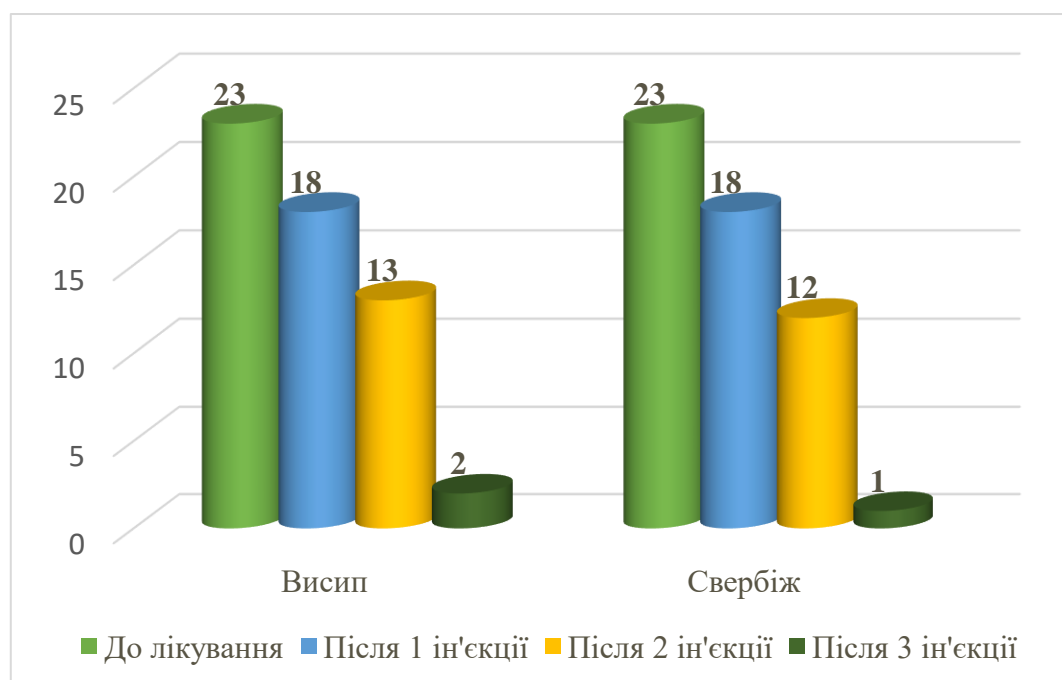


Рис. 6.1 Кількість пацієнок, які мали симптоми кропив'янки, в залежності від візиту

Рівень загального сироваткового IgE після терапії омалізумабом в даній когорті пацієнок знизився статистично значущо (187 (124-324) МО/мл після лікування проти 216 (139-345) МО/мл до лікування,  $p < 0,0001$ ), однак, частка осіб із підвищеним рівнем не змінилася (78,3 %).

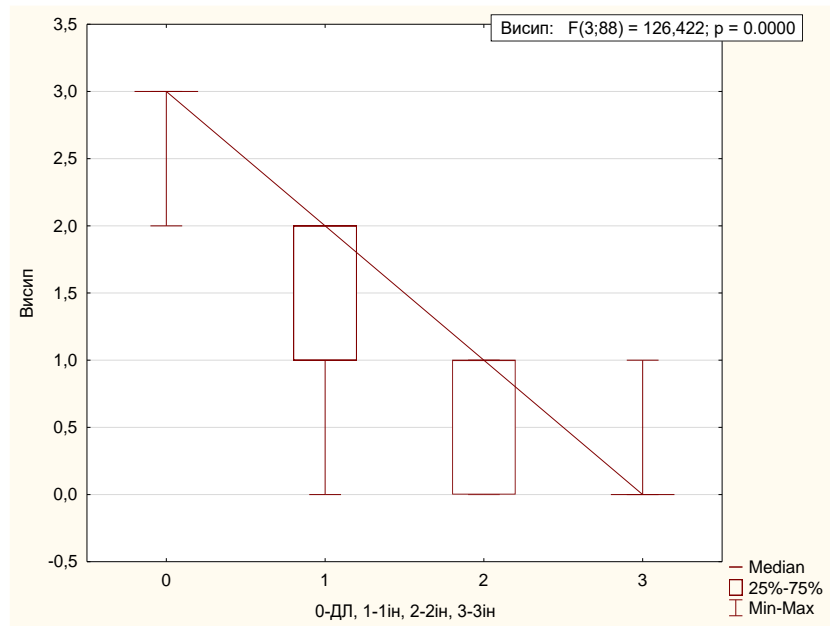


Рис. 6.2 Динаміка інтенсивності висипу у пацієток, які проходили прегравідарну підготовку омалізумабом

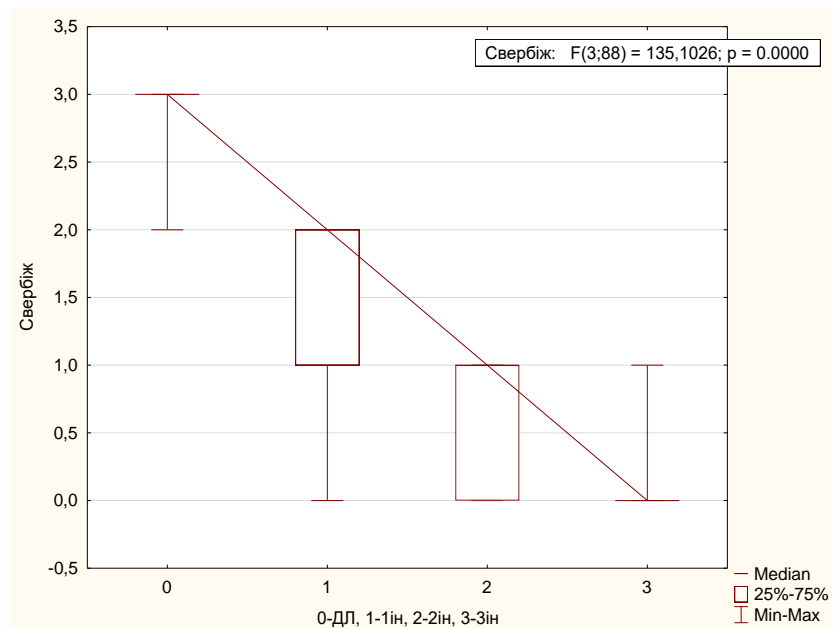


Рис. 6.3 Динаміка інтенсивності свербіж у пацієток, які проходили прегравідарну підготовку омалізумабом

Усі домени показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 після проведеної терапії покращилися статистично значущо (рис. 6.4).

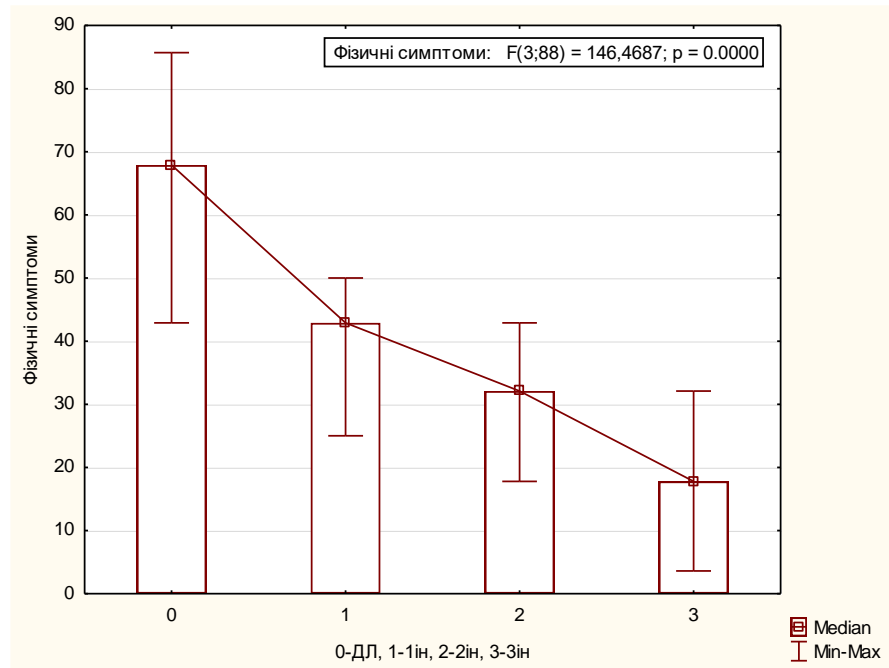


Рис. 6.4 Динаміка домену «Фізичні симптоми» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнок із тяжкою хронічною кропив'янкою, які проходили прегравідарну підготовку омалізумабом

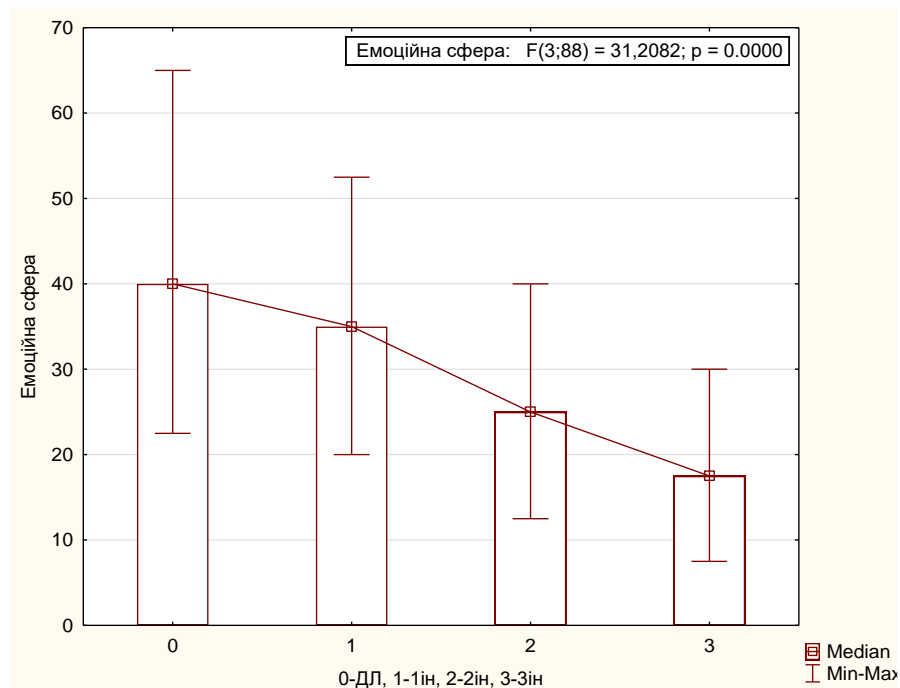


Рис. 6.5 Динаміка домену «Емоційна сфера» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнок із тяжкою хронічною кропив'янкою, які проходили прегравідарну підготовку омалізумабом

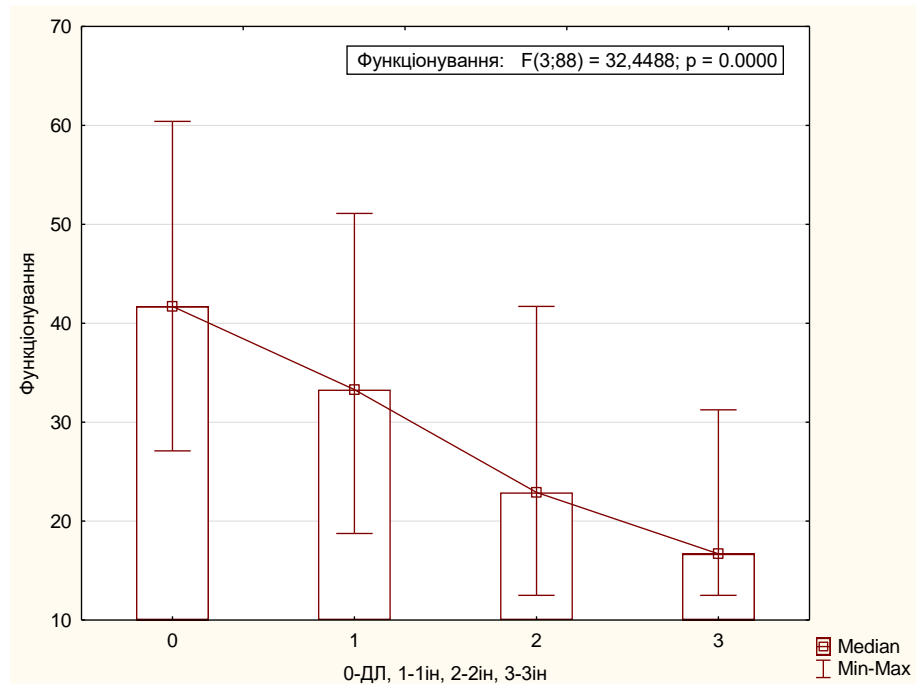


Рис. 6.6 Динаміка домену «Функціонування» за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнок із тяжкою хронічною кропив'янкою, які проходили прегравідарну підготовку омалізумабом

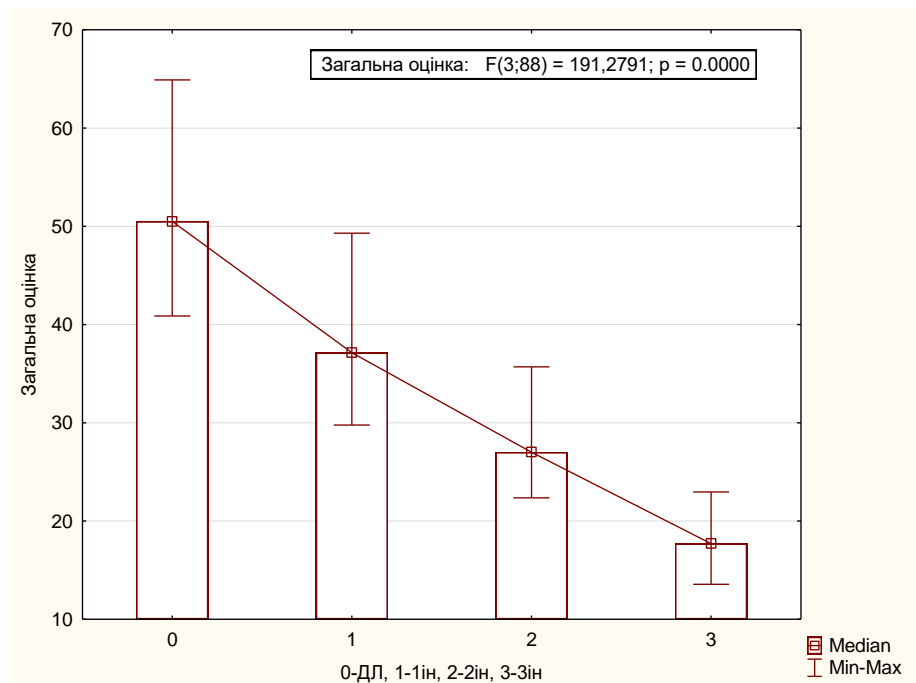


Рис. 6.6 Динаміка загального показника якості життя за опитувальником SKINDEX-29 серед пацієнок із тяжкою хронічною кропив'янкою, які проходили прегравідарну підготовку омалізумабом



18 пацієнок (78,3 %) завагітніли протягом 6 місяців після завершення лікування. 1 пацієнтка завагітніла до закінчення підготовчого періоду та вибула з дослідження. 17 з 18 пацієнок (94,4 %) протягом вагітності не мали рецидиву симптомів кропив'янки. Одна пацієнтка, яка мала рецидив під час вагітності, мала симптоми помірної інтенсивності (1 бал за шкалою UAS7 для висипу і свербіжжю).

## **6.2 Узагальнення результатів дослідження**

23 пацієнтки із ТХК з медіаною віку 35 (31-38) років, які планували вагітність, включили у дослідження, в якому вони проходили прегравідарну підготовку за допомогою застосування трьох ін'єкцій омалізумабу в дозуванні 150 мг з інтервалом у 21 день. Після першої ін'єкції омалізумабу тільки 21,7 % пацієнок повністю позбавилися симптомів кропив'янки. Однак, після третьої ін'єкції 91,3 % були безсимптомні, а ті симптоми, які залишилися, були помірної інтенсивності. Рівень загального сироваткового IgE після терапії омалізумабом в даній когорті пацієнок знизився статистично значущо, однак, частка осіб із підвищеним рівнем не змінилася (78,3 %). Усі домени показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 після проведеної терапії покращилися статистично значущо. 78,3 % завагітніли протягом 6 місяців після завершення лікування. 94,4 % пацієнок протягом вагітності не мали рецидиву симптомів кропив'янки.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО, Василенко ТВ. Особливості прегравідарного періоду у жінок з кропив'янкою, що часто рецидивує. Астма та алергія. 2021;1:17-22. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-17-22.

Dityatkovska E, Nedogibchenko N, Vasylenko T, Koretskaya E. Features of the pre-pregnancy period in women with urticaria, which often recur. *Sciences of Europe*. 2021;74:8-11. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-74-8-11.

Недогібченко Н.О., Корецька Е.В. Тактика ведення жінок з антигістамін-рефрактерною кропив'янкою у прегравідарний період. IV International Scientific and Practical Conference "Science, education, innovation: topical issues and modern aspects", October 4-5, 2021 in Tallinn, Estonia. С.272-273.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

104 пацієнти із ТХК, включені у дане дослідження, це особи переважно працездатного віку, більшість з них жінки, що співпадає з даними світових досліджень. 54,8 % пацієнтів хворіли на ТХК тривало – 5 і більше років, а медіана активності кропив'янки за шкалою UAS7 на момент включення у дослідження складала 42 (42-42) бали, тобто була найвищою з можливих. Медіана інтенсивності висипу та свербіжу за шкалою UAS7 до початку лікування складала 3 (3-3) бали в обох випадках.

Супутню алергологічну патологію мали 20 % пацієнтів, найбільш поширеним захворюванням був АР (8,6 %). А серед захворювань гастроентерологічного профілю домінувала ГЕРХ (44,2 %), а 22 % пацієнтів мали в анамнезі дані щодо наявності інфекції *H. pylori* та отриманого лікування за призначенням гастроентеролога.

Підвищений рівень загального IgE у сироватці крові до початку лікування мали 70,2 % пацієнтів, а підвищений рівень триптази – 17,3 % осіб досліджуваної когорти.

До початку лікування зниження показників якості життя спостерігалось у всіх сферах, які охоплює опитувальник SKINDEX-29, а саме 100 % пацієнтів мали тяжке або дуже тяжке погіршення якості життя через фізичні симптоми, 75,9 % - тяжке та дуже тяжке погіршення емоційної сфери, 75 % - тяжке та дуже тяжке погіршення функціонування через своє захворювання, а за загальною оцінкою 100 % пацієнтів мали тяжке та дуже тяжке погіршення якості життя.

У відповідності до дизайну роботи, пацієнти були розділені на дві групи спостереження. Особи, включені у Групи 1 та 2 не мали статистично достовірних відмінностей за віком, статтю, тривалістю перебігу ТХК, за рівнями триптази та загального сироваткового IgE, а також за показниками якості життя за всіма доменами опитувальника SKINDEX-29, оцінкою активності ТХК у балах за шкалою UAS7 та за кількістю хворих із тяжкою

кропив'янкою, що свідчить про співставність та порівнюваність цих груп між собою за параметрами, що вивчались.

Нами встановлено, що у пацієнтів Групи 1 призначення омалізумабу в мінімальній дозі дозволило забезпечити контроль симптомів кропив'янки вже після першої ін'єкції у 15 % випадків, а після третьої ін'єкції мала місце стійка ремісія з відсутністю симптомів кропив'янки протягом шести місяців катамнестичного спостереження в 92,3 % пацієнтів, проти наявних 24 % досліджуваних Групи 2, які після терапії за оцінкою UAS7 мали дуже тяжкі та тяжкі симптоми. Також виявлено, що у пацієнтів обох груп спостереження після проведеного лікування рівень загального IgE сироватки крові статистично значущо знизився, при цьому, частки хворих із підвищеним рівнем IgE залишалися незмінними в обох групах. Після завершення лікування у пацієнтів Групи 2 через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином за опитувальником SKINDEX-29 у 44 % випадків зберігались тяжкий та у 46% дуже тяжкий негативний вплив кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та у 46 % випадків мала місце низька якість життя за узагальнюючою оцінкою впливу захворювання на рівні «тяжка». В той же час, серед хворих Групи 1 після завершення терапії омалізумабом на 53 добу спостереження не було зареєстровано жодного випадку тяжкого або дуже тяжкого негативного впливу кропив'янки на якість життя по жодному з доменів (опитувальник SKINDEX-29). Катамнестичне спостереження за пацієнтами з метою контролю ефективності лікування шляхом визначення активності кропив'янки за шкалою UAS7 показало, що протягом шести місяців серед пацієнтів Групи 1 7,4 % пацієнтів мали рецидив ТХК, а серед пацієнтів Групи 2 – 42 % ( $p < 0,0001$ ), з середньою тривалістю безрецидивного періоду 2,5 (1,5-3) місяці. Таким чином, підтверджена ефективність та обґрунтована доцільність призначення лікування омалізумабом у мінімальній дозі для дорослих 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 блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління.

З метою розробити персоніфікований алгоритм вакцинації від COVID-19 для хворих на ТХК та оцінити його ефективність у дослідження було включено 30 пацієнтів віком від 24 до 63 років, Ме 52 (39-59) роки, з яких 66,7 % – жінки. Тривалість захворювання була, у середньому, 6 років, а 63,3 % пацієнтів хворіли на кропив'янку протягом п'яти і більше років. Усі 100 % пацієнтів мали тяжкий ступінь перебігу хронічної кропив'янки: від 28 до 42 балів за шкалою UAS7, Ме 42 (42-42) балів. Серед пацієнтів із тяжким перебігом хронічної кропив'янки та супутньою гастроентерологічною патологією, включених у дослідження, 60 % мали підвищений рівень триптази сироватки крові, а також були більш старшого віку та мали більшу поширеність анамнезу інфекції *H. pylori*, але меншу поширеність супутньої алергопатології. Рівень триптази не корелював із рівнем загального IgE. Підготовку до вакцинації проти вірусу SARS-COV-2 (інактивованою вакциною CoronovAC Sinovac у 21 пацієнта та мРНК вакциною BioNTech Pfizer COMIRNATY® у решти 9 хворих) проводили за наступним алгоритмом: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази (< 11 мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи). Розроблений індивідуальний алгоритм передвакцинальної підготовки хворих на тяжку хронічну кропив'янку показав свою ефективність щодо підготовки такої важкої категорії пацієнтів до вакцинації від інфекції SARS-CoV-2, яка на сьогоднішній день є життєво необхідною.

23 пацієнтки із ТХК з медіаною віку 35 (31-38) років, які планували вагітність, включили у дослідження, в якому вони проходили прегравідарну

підготовку за допомогою застосування трьох ін'єкцій омаліумабу в дозуванні 150 мг з інтервалом у 21 день. Після першої ін'єкції омаліумабу тільки 21,7 % пацієнок повністю позбавилися симптомів кропив'янки. Однак, після третьої ін'єкції 91,3 % були безсимптомні, а ті симптоми, які залишилися, були помірної інтенсивності. Рівень загального сироваткового IgE після терапії омаліумабом в даній когорті пацієнок знизився статистично значущо, однак, частка осіб із підвищеним рівнем не змінилася (78,3 %). Усі домени показників якості життя за опитувальником SKINDEX-29 після проведеної терапії покращилися статистично значущо. 78,3 % завагітніли протягом 6 місяців після завершення лікування. 94,4 % пацієнок протягом вагітності не мали рецидиву симптомів кропив'янки.

## ВИСНОВКИ

1. В нашому дослідженні хворі на тяжку хронічну кропив'янку - це особи переважно працездатного віку, більше половини з яких мають стаж захворювання 5 і більше років, а 70 % мають підвищений рівень загального IgE.

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

3. Рівень загального IgE сироватки крові після лікування знизився статистично значущо як у пацієнтів, які лікувалися омалізумабом, так і у пацієнтів, які приймали дезлоратадин ( $p < 0,0001$  та  $p < 0,01$  відповідно). При цьому, частки хворих, які мали підвищений рівень IgE не змінилися в обох групах. Призначення та ефективність омалізумабу в нашому дослідженні не залежала від рівня загального IgE сироватки крові.

4. Тяжка хронічна кропив'янка суттєво впливає на такі показники якості життя пацієнтів, як фізичні симптоми, емоційна сфера та функціонування. Після завершення лікування у пацієнтів Групи 2 через дев'ять тижнів від ініціації терапії дезлоратадином за опитувальником SKINDEX-29 у 44 % випадків зберігались тяжкий та у 46 % дуже тяжкий негативний вплив кропив'янки на емоційну сферу і функціонування відповідно; та у 46 % випадків мала місце низька якість життя за узагальнюючою оцінкою впливу захворювання на рівні «тяжка». При цьому, серед хворих 1 групи після завершення терапії омалізумабом на 53 добу спостереження не було зареєстровано жодного випадку важкого або дуже

тяжкого негативного впливу кропив'янки на якість життя по жодному з доменів (опитувальник SKINDEX-29).

5. 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 кропив'янки в строки від 3 до 6 місяців після проведеної терапії блокаторів гістамінових H1-рецепторів другого покоління.

6. Призначення під час планування вагітності омалізумабу в дозі 150 мг з інтервалом 21 доба тричі пацієнткам із тяжкою хронічною кропив'янкою призводило до пролонгації безрецидивного періоду та дозволило в 94,4 % пацієнток уникнути прийому антигістамінних препаратів протягом вагітності.

7. Вакцинація від COVID-19, що проходить під контролем лікаря-алерголога з відповідною премедикацією в залежності від рівня триптази в сироватці крові є безпечною для пацієнтів з тяжкою хронічною кропив'янкою.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на тяжку хронічну кропив'янку, які мали рецидив симптомів кропив'янки протягом 3-6 місяців після завершення курсу антагоністів H1-гістамінових рецепторів другого покоління рекомендується призначати курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів E омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі.

2. Жінкам, хворим на тяжку хронічну кропив'янку, які планують вагітність, в якості прегравідарної підготовки з метою поліпшення перебігу вагітності та подовження безрецидивного періоду рекомендується призначати курс препарату моноклонального антитіла до імуноглобулінів E омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні три тижні тричі.

3. В якості підготовки до вакцинації від вірусу SARS-CoV-2 хворих на тяжку хронічну кропив'янку рекомендується застосовувати наступний алгоритм: 1) визначення рівня триптази крові; 2) при референтних значеннях триптази ( $< 11$  мкг/л) пацієнтам призначали 5 мг дезлоратадину перорально за 30 хвилин до вакцинації; при рівні триптази  $\geq 11$  мкг/л пацієнтам призначали 20 мг дезлоратадину за 30 хвилин до вакцинації; 3) за 72 години до запланованої вакцинації пацієнтам відміняли прийом препаратів, які визнані Європейським реєстром анафілаксії супутніми факторами ризику тяжкої медикаментозної реакції гіперчутливості (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи рецептору ангіотензину II,  $\beta$ -блокатори та інгібітори протонної помпи).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Денисенко О. І. Сучасні підходи до лікування хронічної спонтанної кропив'янки у дорослих пацієнтів. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2020;(2):24–40. DOI: 10.30978/UJDVK2020-2-34
2. 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: 10.1111/all.15090
3. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):1–22. DOI: 10.1038/s41572-022-00389-z
4. 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: 10.1111/bjd.19561
5. Özkan M, Özkan S, Yildirim NK. Quality of Life in Urticaria. В: Preedy VR, Watson RR, за ред. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. New York, NY: Springer; 2010. p. 3327–38. DOI: 10.1007/978-0-387-78665-0\_192
6. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197–201
7. Maurer M, Staubach P, Raap U, 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):684-692. DOI: 10.1111/cea.12900
8. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, 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: 10.1001/jamadermatol.2018.3447

9. Özdemir Ö. Omalizumab's efficacy and safety against chronic spontaneous urticaria. *World Allergy Organization Journal.* 2023;16(8). DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100808

10. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol.* 2017;27(1):10–9. DOI: 10.1684/ejd.2016.2905

11. 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: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x

12. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67–75. DOI: 10.1038/jid.2014.306

13. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy.* 2018;73(3):576–84. DOI: 10.1111/all.13339

14. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Expósito-Serrano V, Guilabert A, Melé-Ninot G, et al. Omalizumab updosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):210–2. DOI: 10.1111/bjd.16379

15. 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: 10.1007/s12016-020-08794-6

16. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202-209.e5. DOI: 10.1016/J.JACI.2011.04.038

17. Metz M, Torene R, Kaiser S, Beste MT, Staubach P, Bauer A, et al. Omalizumab normalizes the gene expression signature of lesional skin in patients with chronic spontaneous urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2019;74(1):141–51. DOI: 10.1111/all.13547
18. Serrano-Candelas E, Martínez-Aranguren R, Vega O, Gastaminza G, Bartra J, Audicana MT, et al. Omalizumab efficacy in cases of chronic spontaneous urticaria is not explained by the inhibition of sera activity in effector cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):8985. DOI: 10.1038/s41598-017-09361-4
19. Bi XD, Lu BZ, Pan XX, Liu S, Wang JY. Adjunct therapy with probiotics for chronic urticaria in children: randomised placebo-controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):39.
20. Hide M, Park HS, Igarashi A, Ye YM, Kim TB, Yagami A, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci*. 2017;87(1):70–8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.03.009
21. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(8):815–27. DOI: 10.1007/s40273-016-0412-1
22. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020; 75:423–432. DOI: 10.1111/all.14037
23. Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):535–45. DOI: 10.1007/s13555-017-0191-4
24. Lee N, Lee JD, Lee HY, Kang DR, Ye YM. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):438–45. DOI: 10.4168/aair.2017.9.5.438

25. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(5):996–1004. DOI: 10.1111/bjd.14470
26. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):892–4. DOI: 10.1111/bjd.14203
27. Thomsen SF, Pritzler EC, Anderson CD. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(6):1048-1055. DOI: 10.1111/jdv.14210
28. Maurer M, Houghton K, Costa C, Dabové F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organization Journal*. 2018;11(1):32. DOI: 10.1186/s40413-018-0216-1
29. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study. *Acta Med Port*. 2019;32(2):133–40. DOI: 10.20344/amp.9496
30. Guillet G, Bécherel PA, Pralong P, Delbarre M, Outtas O, Martin L, et al. The burden of chronic urticaria: French baseline data from the international real-life AWARE study. *Eur J Dermatol*. 2019;29(1):49–54. DOI: 10.1684/ejd.2018.3495
31. Balp M-M, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(6): 630-636. DOI: 10.1111/pai.12910
32. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 15, 2019;45(1):101. DOI: 10.1186/s13052-019-0695-x

33. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1387–91. DOI: 10.1111/ijd.12109
34. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627–35. DOI: 10.1684/ejd.2019.3674
35. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-2016. DOI: 10.1111/all.13209
36. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724-1734. DOI: 10.1111/all.13430
37. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169–80. DOI: 10.1111/j.1087-0024.2004.09113.x
38. Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical Measures of Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):35–49. DOI: 10.1016/j.iac.2016.08.005
39. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1215372
40. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol*. 2009 Mar;160(3):633-41. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08920.x
41. Balp MM, Khalil S, Tian H, Gabriel S, Vietri J, Zuberbier T. Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):282–90. DOI: 10.1111/jdv.14584

42. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073–8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00833.x
43. Hoskin B, Ortiz B, Paknis B, Kavati A. Exploring the real-world profile of refractory and non-refractory chronic idiopathic urticaria in the USA: clinical burden and healthcare resource use. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(8):1387–95. DOI: 10.1080/03007995.2019.1586222
44. Mann C, Dreher M, Weeß HG, Staubach P. Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(6):adv00073. DOI: 10.2340/00015555-3416
45. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy*. 2009;64(4):581–8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01853.x
46. Ertaş R, Erol K, Hawro T, Yılmaz H, Maurer M. Sexual Functioning Is Frequently and Markedly Impaired in Female Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):1074–82. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.10.046
47. Koti I, Weller K, Makris M, Tiligada E, Psaltopoulou T, Papageorgiou C, et al. Disease activity only moderately correlates with quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatology*. 2013;226(4):371–9. DOI: 10.1159/000351711.
48. Młynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, et al. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy*. 2009;64(6):927–36. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01920.x
49. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(1):36–40. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02324.x

50. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;23;9-42. DOI: 10.1186/s13601-019-0278-3.
51. Memet B, Vurgun E, Barlas F, Metz M, Maurer M, Kocatürk E. In Chronic Spontaneous Urticaria, Comorbid Depression Linked to Higher Disease Activity, and Substance P Levels. *Front Psychiatry*. 2021;12:667978.
52. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Lin EIC, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):192–8.
53. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(2):131–41.
54. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Chang CC, Liao SC, Tang CH. Patients with chronic urticaria have a higher risk of psychiatric disorders: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):335–41.
55. Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(2):96–9.
56. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):89–104.
57. Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy*. 1990;45(7):515-22. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00527.x.
58. Balp MM, Vietri J, Tian H, Isherwood G. The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: A Survey in Five European Countries. *Patient*. 2015;8(6):551–8.
59. Lacour JP, Khemis A, Giordano-Labadie F, Martin L, Staumont-Salle D, Hacard 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: 10.1684/ejd.2018.3446



60. Kulthanan K, Chusakul S, Recto MT, Gabriel MT, Aw DCW, Prepageran N, et al. Economic Burden of the Inadequate Management of Allergic Rhinitis and Urticaria in Asian Countries Based on the GA2LEN Model. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):370–8. DOI: 10.4168/aair.2018.10.4.370
61. Williams P, Kavati A, Pilon D, Xiao Y, Zhdanova M, Balp MM, et al. Health care burden and treatment patterns in commercially insured children with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A real-world study in the United States. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):201–11. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4129
62. Kanters TA, Thio HB, Hakkaart L. Cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):702–8. DOI: 10.1111/bjd.16476
63. AlQassimi S, AlBrashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol.* 2020;59(5):566–71. DOI: 10.1111/ijd.14864
64. Jungen D, Augustin M, Langenbruch A, Zander N, Reich K, Strömer K, et al. Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):174–80. DOI: 10.1111/jdv.14543
65. Zink AGS, Arents B, Fink-Wagner A, Seitz IA, Mensing U, Wettemann N, et al. Out-of-pocket Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(3):263–7. DOI: 10.2340/00015555-3102
66. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):19–36. DOI: 10.1111/cea.12870
67. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100533. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100533
68. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the

definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–87. DOI: 10.1111/all.12313

69. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E. H. Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427–36. DOI: 10.1111/all.13949

70. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Cardona R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):193–7. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000519

71. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(1):318-325.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.025

72. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1294–302. DOI: 10.1111/bjd.13621

73. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(3):505-511. DOI: 10.1111/bjd.12991

74. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232–47. DOI: 10.1111/imr.12632

75. Проблема хронічної кропив'янки. Частина 1: епідеміологія, імунопатогенез, супутні захворювання, якість життя та підходи до лікування [Інтернет]. Доступний у: <https://health-ua.com/article/70374-problema-hronchno-kropivyanki-chastina-1-epdemologiya-munopatogenez-suputn-z>

76. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2017;27(5):455–63. DOI: 10.1684/ejd.2017.3085

77. Chanprapaph K, Iamsumang W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9856843. DOI: 10.1155/2018/9856843
78. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196–208. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
79. Lin W, Zhou Q, Liu C, Ying M, Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep.* 2017;7(1):17797.
80. Tomaszewska K, Słodka A, Tarkowski B, Zalewska-Janowska A. Neuro–Immuno–Psychological Aspects of Chronic Urticaria. *J Clin Med.* 2023;12(9):3134.
81. Zysk W, Trzeciak M. Characterization of Chronic Urticaria and Associated Conditions - A Web-Based Survey. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(1):e2023056.
82. Drug Rashes: These 7 Medications May Cause a Skin Reaction - GoodRx [Internet]. Available at: <https://www.goodrx.com/health-topic/dermatology/drug-rash-skin-reaction>
83. Jaros J, Shi VY, Katta R. Diet and Chronic Urticaria: Dietary Modification as a Treatment Strategy. *Dermatol Pract Concept.* 2019;10(1):e2020004.
84. Aktaş A, Hayran Y, Demirel Bulut HP, Yorulmaz A. The Effect of Smoking on the Clinical Characteristics of Urticaria: A Cross-Sectional Evaluation of Smoking and Alcohol Consumption Habits of 171 Patients with Urticaria. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi.* 2021;31(3):179–85.
85. Ornek SA, Suroji Alkilinc A, Kızıltac U, Kızıltac K, Kocaturk E. Effect of Puberty, Menstruation, Pregnancy, Lactation and Menopause on Chronic Urticaria Activity. *J Cutan Med Surg.* 2023;12034754231191472.

86. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical Remission of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): A Targeted Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;12(1):15–27.
87. Maurer M, Grabbe J. Urticaria: Its History-Based Diagnosis and Etiologically Oriented Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(25):458–66.
88. Diwakar L, Cummins C, Lilford R, Roberts T. Systematic review of pathways for the delivery of allergy services. *BMJ Open*. 2017;7(2):e012647.
89. Ryan D, Tanno LK, Angier E, Clark E, Price D, Zuberbier T, et al. Clinical review: The suggested management pathway for urticaria in primary care. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(10):e12195.
90. Conlon NP, Abramovitch A, Murray G, O’Hanrahan A, Wallace D, Holohan K, et al. Allergy in Irish adults: a survey of referrals and outcomes at a major centre. *Ir J Med Sci*. 2015;184(2):349–52.
91. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):148–54.
92. Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M, Church MK. Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when up dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(12):1615–23.
93. Tian H, Chambenoit O, Chiva-Razavi S, Lynde C, Sussman G, Chapman-Rothe N, et al. Healthcare Resource Utilisation Among Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria Patients— Findings From The First International Burden of Illness Study (Assure-Csu). *Value in Health*. 2015;18(7):A424.
94. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):964–71. DOI: 10.1111/jdv.14221
95. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-

treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676–82. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.047

96. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1088–91. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x

97. Marín-Cabañas I, Berbegal-de Gracia L, de León-Marrero F, Hispán P, Silvestre JF. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(4):346–53. DOI: 10.1016/j.ad.2016.12.012.

98. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153–65. DOI: 10.1111/bjd.14768

99. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–414. DOI: 10.1111/all.13397

100. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy.* 2018;73(12):2406–8. DOI: 10.1111/all.13586

101. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2018;73(12):2408–11. DOI: 10.1111/all.13587

102. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):583–93. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC

103. Serrano-Candelas E, Martinez-Aranguren R, Valero A, et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):92–102. DOI: 10.1111/cea.12668

104. Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):419–25. DOI: 10.1016/j.anai.2014.02.014

105. Manzoor H, Razi F, Rasheed A, et al. Efficacy of Different Dosing Regimens of IgE Targeted Biologic Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Adult and Pediatric Populations: A Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2579. DOI: 10.3390/healthcare10122579

106. Cakmak ME. Comparison of the Patients with Chronic Urticaria Who Responded and Did Not Respond to Omalizumab Treatment: A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(11):1209–15. DOI: 10.1159/000526205

107. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, et al. Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019;10:2482. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02482

108. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. [цит. за 26, Серпень 2021]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0676282-06>

109. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. [цит. за 26, Серпень 2021]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0271282-05>

110. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. [цит. за 26, Серпень 2021]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0356282-09>

111. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. [цит. за 26, Серпень 2021]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0593282-04>

112. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. [цит. за 26, Серпень 2021]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0436282-06>

113. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. [цит. за 26, Серпень 2021]. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0555282-13>

114. Феценко ЮІ, Яшина ЛО, Бойко ДМ та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: бронхіальна астма (Частина 1). Астма та алергія. 2020;2:5–26. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-2-5-26

115. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S; LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019;28(10):2641-2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9

116. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403–9. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-k

117. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* 1997;133(11):1433–40.

118. Chren MM. The Skindex Instruments to Measure the Effects of Skin Disease on Quality of Life. *Dermatol Clin.* 2012;30(2):231–6. DOI: 10.1016/j.det.2011.11.003
119. Чернишов ПВ. Створення та міжкультурна адаптація українських версій опитувальників SKINDEX-29, SKINDEX-16 індексу недієздатності при псоріазі та подальша валідація української версії дерматологічного індексу якості життя. *Лікарська справа.* 2009;(1/2):95–8.
120. Carvalho D, Aguiar P, Ferrinho P. Skindex-29 cutoffs in an atopic dermatitis sample. *Int J Dermatol.* 2021;60(2):e45–7. DOI: 10.1111/ijd.15237
121. Shalabi D, Kartan S, O'Donnell M, et al. Skindex-29 scores indicate poor quality of life in early stage mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):98–101. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.02.010
122. Dan J, Sprow G, Concha J, et al. A comparison of the efficacy of Skindex-16 and Skindex-29 in dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2023;189(2):227–8. DOI: 10.1093/bjd/ljad133
123. Paudyal P, Apfelbacher C, Jones C, et al. «DLQI Seems to be ‘Action’, and Skindex-29 Seems to be ‘Emotion’»: Qualitative Study of the Perceptions of Patients with Psoriasis or Eczema on Two Common Dermatology-specific Quality of Life Measures. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00105. DOI: 10.2340/00015555-3417
124. Swietlik J, Reeder M. Current Quality-of-Life Tools Available for Use in Contact Dermatitis. *Dermatitis.* 2016;27(4):176–85. DOI: 10.1097/DER.0000000000000192
125. Picardo M, Huggins RH, Jones H, et al. The humanistic burden of vitiligo: a systematic literature review of quality-of-life outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1507–23. DOI: 10.1111/jdv.18129
126. Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, et al. The Effect of Four Approaches to Treat Actinic Keratosis on the Health-Related QOL, as Assessed by the Skindex-29 and Actinic Keratosis QOL. *J Invest Dermatol.* 2021;141(7):1830–2. DOI: 10.1016/j.jid.2020.12.023



127. Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:984229. DOI: 10.3389/fmed.2022.984229
128. Guerra-Tapia A, Buendía-Eisman A, Ferrando Barbera J, en representación del grupo de validación Hair Specific Skindex-29, Componentes del grupo de Validación Hair Specific Skindex-29. Final Phase in the Validation of the Cross-Cultural Adaptation of the Hair-Specific Skindex-29 Questionnaire Into Spanish: Sensitivity to Change and Correlation With the 12-Item Short-Form Health Survey. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110(10):819–29. DOI: 10.1016/j.ad.2018.02.007
129. Guerra-Tapia A, Buendía-Eisman A, Ferrando J, representación del grupo de validación Hair Specific Skindex 29. Validation of a Cross-cultural Adaptation of the Hair Specific Skindex-29 Scale to Spanish. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(5):424–31. DOI: 10.1016/j.ad.2018.02.007
130. Jun M, Keum DI, Lee S, Kim BJ, Lee WS. Quality of Life with Alopecia Areata versus Androgenetic Alopecia Assessed Using Hair Specific Skindex-29. *Ann Dermatol*. 2018;30(3):388–91. DOI: 10.5021/ad.2018.30.3.388
131. Martínez García E. Cross-Cultural Adaptation to Spanish of the Hair Specific Skindex-29 Scale: A Valuable Tool for Our Clinical Practice. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(5):388–9. DOI: 10.1016/j.ad.2018.03.002
132. Lee AYS. Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):357–64. DOI: 10.1159/000506199
133. Michel M, Klingebiel C, Vitte J. Tryptase in type I hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(2):169–77. DOI: 10.1016/j.anai.2022.08.996
134. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015;63(1):18–24. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.04.00
135. Schwartz LB, Min HK, Ren S, et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by

HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol.* 2003;170(11):5667–73. DOI: 10.4049/jimmunol.170.11.5667

136. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest.* 1995;96(6):2702–10. DOI: 10.1172/JCI118337

137. Hallgren J, Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J.* 2006;273(9):1871–95. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05211.x

138. Siles R, Xu M, Hsieh FH. The utility of serum tryptase as a marker in chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):354–5. DOI: 10.2340/00015555-1486

139. Phadia AB. ImmunoCAP(TM) Tryptase 2018. <https://dfu.phadia.com/Data/Pdf/5bfd303689c2320848d8449f.pdf>

140. Asero R. Clinical variables of severe chronic spontaneous urticaria from total IgE standpoint: a retrospective study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022;54(1):30–3. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.191

141. Asero R. Omalizumab in severe chronic urticaria: are slow and non-responders different? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(6):263–6. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.167

142. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. Principles of Biostatistics. CRC Press; 2022. 735 p.

143. Бабієнко ВВ, Мокієнко АВ, Левковська ВЮ. Біостатистика : навчально-методичний посібник. 2022

144. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, et al. Disease activity of patients with chronic urticaria receiving COVID-19 vaccines. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2022. DOI: 10.12932/AP-160322-1345

145. Haddad I, Kozman K, Kibbi AG. Navigating patients with atopic dermatitis or chronic spontaneous urticaria during the COVID-19 pandemic. *Front Allergy.* 2022;3:809646. DOI: 10.3389/falgy.2022.809646

146. Зайков СВ, Гришило ПВ, Гришило АП. Можливості використання антигістамінних препаратів під час вагітності: безпечність цетиризину. Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія. 2020;123(2):12–7.

147. Mor G. Introduction to the immunology of pregnancy. *Immunol Rev.* 2022;308(1):5–8. DOI: 10.1111/imr.13102

148. Golembesky A, Cooney M, Boev R, et al. Safety of cetirizine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(7):940–5. DOI: 10.1080/01443615.2018.1441271

149. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy Medications During Pregnancy. *Am J Med Sci.* 2016;352(3):326–31. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.05.030

**ДОДАТКИ**  
**ДОДАТОК А**

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Оптимізація лікування хворих на тяжку хронічну кропив'янку. Медичні перспективи. 2023;28(3):36-45. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.3.288930
2. Dytiatkovska Y. M., Nedohybchenko N. O. The quality of life of patients with frequently reccuring urticaria and the effect of different treatment methods. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023;2(169):185-196. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-185-196.
3. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО. Ефективність та безпечність підготовки до вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів із хронічною рецидивуючою кропив'янкою. Астма та алергія. 2023;2:30–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-30-34.
4. Дитятковська ЄМ, Недогибченко НО, Василенко ТВ. Особливості прегравідарного періоду у жінок з кропив'янкою, що часто рецидивує. Астма та алергія. 2021;1:17-22. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-17-22.
5. Дитятковська ЄМ, Бендецька ЮВ, Родкіна ІА, Недогибченко НО. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки. Медичні перспективи. 2019;24(4):89-83. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.4.189327.
6. Dityatkovska E, Nedogibchenko N, Vasylenko T, Koretskaya E. Features of the pre-pregnancy period in women with urticaria, which often recur. Sciences of Europe. 2021;74:8-11. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-74-8-11.
7. Dityatkovska E, Nedogibchenko N. Treatment of recurrent chronic urticaria. Allergy. 2020;75: 1694-1694.
8. Недогибченко Н.О., Корецкая Е.В. Тактика ведення жінок з антигістамін-рефрактерною кропив'янкою у прегравідарний період. IV International Scientific and Practical Conference “Science, education, innovation:

topical issues and modern aspects”, October 4-5, 2021 in Tallinn, Estonia. C.272-273.

## Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1) XVII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини», 20-21 травня 2020 року у місті Дніпро, з постерною доповіддю на тему «Сучасні підходи до лікування кропив'янки»;

2) EAACI Congress 2020 goes digital! Bridging Innovations into Allergy and Asthma Prevention, 06-08 червня 2020 з постерною доповіддю на тему «Treatment of recurrent chronic urticaria», опубліковані тези у матеріалах конференції;

3) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю DNIPRO ALLERGOSUMMIT 24-25 червня 2020 року, місто Дніпро, з постерною доповіддю на тему «Сучасні підходи до лікування антигістамін-рефрактерної кропив'янки»;

4) EAACI Congress 12-13 березня 2021 року Skin Allergy Meeting з двома постерними доповідями на тему: «Cross-food allergy in patients with seasonal allergic rhinitis», «Preparing for pregnancy with chronic urticaria» - ця робота була визнана однією з найкращих та була нагороджена грошовою премією;

5) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю DNIPRO ALLERGOSUMMIT 06-07 квітня 2021 року, місто Дніпро, з постерною доповіддю на тему «Планування вагітності у жінок зі спонтанною кропив'янкою»;

6) Науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні», 06-07 квітня 2021 року у місті Дніпро, з постерною доповіддю на тему: «Планування вагітності з хронічною кропив'янкою»;

7) XVIII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини», 19-20 травня 2021 року у місті Дніпро, з постерною доповіддю на тему «Особливості прегравідарного періоду у жінок з кропив'янкою, що часто рецидивує»;

8) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «ДніпроПрофі. Мультимодальний підхід до профілактики, моніторингу та терапії професійних захворювань» 29-30 вересня 2022 року, місто Дніпро, з усною доповіддю «Вакцинація хворих з антигістамін-рефрактерною кропив'янкою»;

9) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю DNIPRO ALLERGOSUMMIT 05-06 квітня 2023 року, місто Дніпро, з усною доповіддю на тему «Якість життя хворих на часто рецидивуючу кропив'янку, які отримували анти-IgE терапію».

## ДОДАТОК Б

## Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНП «Міс.кл. №4» ДМР

Вулиця О.

Дніпровської

міської ради

І.к.01280527

202\_р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Дитятковська Є.М., Недогибченко Н.О.
3. **Джерела інформації:**  
Стаття: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**  
Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №4», міський центр з лікування професійних хвороб
5. **Загальна кількість спостережень** 10
6. **Строки впровадження:** 09.01.2023 по 31.08.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 90%  
Запропонований спосіб дав змогу лікувати хворих на тяжку хронічну кропив'янку для покращення якості життя пацієнтів.
8. **Зауваження, пропозиції:**  
Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
Завідувачка міського центру  
з лікування професійних хвороб



Людмила ГЛИНЯНА





## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
 Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Дитятковська Є.М., Недогибченко Н.О.
3. **Джерела інформації:**  
 Стаття: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**  
 Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №4», відділення терапії
5. **Загальна кількість спостережень** 10
6. **Строки впровадження:** 09.01.2023 по 31.08.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 90%  
 Запропонований спосіб дав змогу лікувати хворих на тяжку хронічну кропив'янку для покращення якості життя пацієнтів.
8. **Зауваження, пропозиції:**  
 Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
 Завідувачка відділення терапії

Наталія ЛАКША

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Генеральний директор  
Приватної клініки "AirDOC"  
«17» червня 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Дитятковська С.М., Недогибченко Н.О.
- 3. Джерела інформації:**  
Стаття: Дитятковська С.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ С. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**  
Приватна клініка "AirDOC"
- 5. Загальна кількість спостережень - 20**
- 6. Строки впровадження:** 20.03.2023 по 01.09.2023 рр.
- 7. Ефективність впровадження: 94,4 %**  
Запропонований спосіб дав змогу лікувати хворих на тяжку хронічну кропив'янку для покращення якості життя пацієнтів.
- 8. Зауваження, пропозиції:**  
Не висувалося

Відповідальний за впровадження



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор, заслужений діяч  
науки України  
М. Геродов  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. Ким та коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор Є.М. Дитятковська; аспірант кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету Н. О. Недогибченко.
3. Джерело інформації: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики Харківського національного медичного університету, місто Харків.
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес зі студентами медичного факультету та лікарями-інтернами.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення хворих із алергічною патологією, що дозволяє покращувати опанування студентами принципів терапії важких алергологічних захворювань.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження особа:  
Відповідальний за навчальний процес  
на кафедрі

професор Єрьоменко Г.В.  
доцент Хіміч Т.Ю.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор

ДУ «Інститут отоларингології ім.  
проф. О. С. Коломійченка НАМН  
України»

Головний лікар

Гайдук В. Д.  
« 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Дитятковська Є.М., Недогибченко Н.О.
3. **Джерела інформації:**  
Стаття: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)** Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів
5. **Загальна кількість спостережень** - 25
6. **Строки впровадження:** 06.02.2023 по 05.09.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 96 %  
Запропонований спосіб дав змогу лікувати хворих на тяжку хронічну кропив'янку для покращення якості життя пацієнтів.
8. **Зауваження, пропозиції:**  
Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
Професор центру алергічних захворювань  
верхніх дихальних шляхів



Інна ГОГУНСЬКА



## ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
д. мед. н., професор  
Сергієнко В. О.



«12» жовтня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. Ким та коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор Є.М. Дитятковська; аспірант кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету Н. О. Недогибченко.
3. Джерело інформації: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, місто Львів.
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес зі студентами медичного факультету та лікарями-інтернами.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення хворих із алергічною патологією, що дозволяє покращувати опанування студентами принципів терапії важких алергологічних захворювань.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Відповідальний за навчальний процес на кафедрі завуч кафедри клінічної імунології та алергології



*С.О. Зубченко*

проф.Зубченко С.О.

*А.М. Гаврилюк*

проф.Гаврилюк А.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНП «КлініМед» ДМР

Корняусенко В. Г.

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Дитятковська Є.М., Недогибченко Н.О.
3. **Джерела інформації:**  
Стаття: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**  
Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», відділення алергології
5. **Загальна кількість спостережень** 32
6. **Строки впровадження:** 09.01.2023 по 31.08.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження: 94%**  
Запропонований спосіб дав змогу лікувати хворих на тяжку хронічну кропив'янку для покращення якості життя пацієнтів.
8. **Зауваження, пропозиції:**  
Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
Завідувач  
алергологічного відділення



Євгенія ДИТЯТКОВСЬКА



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


2. **Назва впровадження:** «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Дитятковська Є.М., Недогибченко Н.О.
3. **Джерела інформації:**  
Стаття: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**  
Медичний центр "DIVERO"
5. **Загальна кількість спостережень** - 17
6. **Строки впровадження:** 18.03.2023 по 05.09.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 94,4 %  
Запропонований спосіб дав змогу лікувати хворих на тяжку хронічну кропив'янку для покращення якості життя пацієнтів.
8. **Зауваження, пропозиції:**  
Не висувалося

Відповідальний за впровадження



## ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Дніпровського державного медичного  
університету  
д. мед. н., професор Гудар'ян О. О.

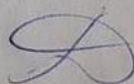


2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. Ким та коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор Є.М. Дитятковська; аспірант кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету Н. О. Недогибченко.
3. Джерело інформації: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогибченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету.
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення хворих із алергічною патологією, що дозволяє покращувати опанування студентами принципів терапії важких алергологічних захворювань.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження особа:  
Відповідальний за навчальний процес  
на кафедрі  
к. мед. н., доцент



Валерія ДМИТРИЧЕНКО



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор ЗВО  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д. мед. н. професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ р.



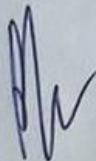
### **АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування тяжкої хронічної кропив'янки за допомогою омалізумабу в дозі 150 мг внутрішньом'язово кожні 21 добу тричі».
2. Ким та коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор Є.М. Дитятковська; аспірант кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету Н. О. Недогібченко.
3. Джерело інформації: Дитятковська Є.М. Сучасні підходи до лікування часто рецидивуючої кропив'янки/ Є. М. Дитятковська, Ю.В. Бендецька, І.А. Родкіна, Н.О. Недогібченко // Медичні перспективи. – 2019. Т. 24. - №4. – С. 89-93.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, місто Вінниця.
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету.

7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення хворих із алергічною патологією, що дозволяє покращувати опанування студентами принципів терапії важких алергологічних захворювань.

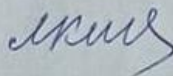
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження особа:  
д.мед.н., професор кафедри фтизіатрії  
з курсом клінічної імунології та алергології



Артемій БОГОМОЛОВ

Завідувачка кафедри фтизіатрії з курсом  
клінічної імунології та алергології,  
к.мед.н., доцент



Людмила КУЛИК

ДОДАТОК В  
Отримані міжнародні гранти

