

УДК 616.514-036.11-02-092]-053.2

Н.В. Банадига^{1,2}, А.А. Наконечна^{3,4}

Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми гострої кропив'янки в дітей

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна²КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», Україна³Університет Ліверпуля, Велика Британія⁴Шпиталь Університету Шеффільда, Велика Британія

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 54-60; doi 10.15574/PP.2022.91.54

For citation: Banadyha NV, Nakonechna AA. (2022). Modern views on etiopathogenetic mechanisms of acute urticaria in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 54-60. doi 10.15574/PP.2022.91.54.

Мета — проаналізувати сучасні підходи до розуміння механізмів виникнення та етіологічних факторів гострої кропив'янки в дітей.

Гостра кропив'янка залишається поширеною патологією в структурі невідкладних станів. Саме тому існує необхідність єдиного підходу до розуміння механізмів її виникнення, а також ведення таких пацієнтів. Наведені результати сучасних досліджень щодо трактування причин появи гострої кропив'янки в дитячому віці. Ідентифікація етіологічного фактора не завжди завершується успіхом, тригери або ризик-фактори можна підтвердити лише в 21–55% випадків. Однак ця обставина не зменшує інтерес до проблеми. Беручи до уваги те, що механізми виникнення кропив'янки можуть бути імунними або неімунними, наведені їхні клінічні особливості перебігу, з деталізацією можливих етіологічних факторів. Значна увага приділена механізмам дегрануляції опасистих клітин, яка може бути обумовлена імунними впливами (IgE, активація системи комплементу, імунні комплекси); прямим впливом окремих хімічних чи фізичних факторів на опасисті клітини без розвитку реакції гіперчутливості (гістаміноліберация); або нестабільністю мембран опасистих клітин (вроджені дефекти). Автори виділяють вагомні причини серед медикаментів і харчових продуктів, які володіють виразною гістаміноліберуючою здатністю, що допомагає практичному лікарю розуміти механізми виникнення кропив'янки. З огляду на дитячий вік інтерес багатьох дослідників викликає роль інфекційних збудників у патогенезі кропив'янки. Загальновідомо про високий рівень поширеності гострої інфекційної патології в дітей, а також вищий інфекційний індекс саме в дітей перших років життя. За результатами чисельних публікацій встановлений очевидний зв'язок із вірусними, бактеріальними інфекціями більш ніж у 80% дітей із гострою кропив'янкою. Складним для клініциста нерідко є те, що при гострих вірусних інфекціях можливі висипання на шкірі, які слід диференціювати з кропив'янкою. Доцільно пригадати, що клінічно кропив'янкою може маніфестувати велика кількість захворювань: соматичних, онкологічних, аутоімунних, що потребує виваженої диференціації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, етіологія, патогенетичні механізми, гостра кропив'янка.

Modern views on etiopathogenetic mechanisms of acute urticaria in children

N.V. Banadyha^{1,2}, A.A. Nakonechna^{3,4}¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine²CNE «Ternopil Communal City Children's Hospital», Ukraine³University of Liverpool, United Kingdom⁴Clinical Immunology and Allergy Clinic Sheffield University Hospital Herries Rd, United Kingdom

The purpose — to analyze modern approaches to understanding the mechanisms of occurrence and etiological factors of acute urticaria in children.

Acute urticaria remains a common pathology in the structure of emergency conditions. That is why there is a need for a unified approach to understanding the mechanisms of its occurrence, as well as the management of such patients. The results of modern research on the interpretation of the causes of the appearance of acute urticaria in childhood are given. Identification of an etiological factor is not always successful; triggers or risk factors can be confirmed only in 21–55% of cases. However, this fact does not diminish the interest in the problem. Taking into account the fact that the mechanisms of urticaria can be immune or non-immune, their clinical features are given, detailing possible etiological factors. Considerable attention is paid to the mechanisms of mast cell degranulation, which can be caused by immune effects (IgE, activation of the complement system, immune complexes); direct influence of certain chemical or physical factors on fat cells without the development of a hypersensitivity reaction (histamine release); or instability of mast cell membranes (congenital defects). The authors highlight good reasons among medicines and food products that have a pronounced histamine-releasing ability, which helps the practicing doctor in understanding the mechanisms of urticaria. Given the children's age, many researchers are interested in the role of infectious agents in the pathogenesis of urticaria. It is generally known about the high prevalence of acute infectious pathology in children, as well as the higher infectious index especially in children of the first years of life. According to the results of numerous publications, an obvious connection with viral and bacterial infections has been established in more than 80% of children with acute urticaria. It is often difficult for the clinician that acute viral infections can cause rashes on the skin, which must be differentiated from urticaria. It is appropriate to recall that clinically, urticaria can be manifested by a large number of diseases: somatic, oncological, autoimmune, which requires careful differentiation.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, etiology, pathogenetic mechanisms, acute urticaria.

Вступ

Проблема кропив'янки (К) торкається щоденної роботи лікарів практично усіх спеціальностей; з однаковою частотою зустрічається в дорослих та дітей, однак у дитячому віці має особливості клінічного перебігу [14]. Частіше зустрічається в дуже маленьких дітей,

часто пов'язана з інфекціями; серед дорослого населення переважають жінки (близько 60%), тоді як у дітей ця гендерна різниця менш виражена [20]. Кропив'янка — це патологія, що характеризується розвитком пухирів (кропив'янки), ангіоневротичного набряку або обох. За тривалістю перебігу визначають гостру К

(до 6 тижнів) і хронічну (понад 6 тижнів). За підрахунками, 12–22% населення в цілому страждають принаймні на один підтип кропив'янки протягом життя, але лише незначна частка (за оцінками 7,6–16%) має гостру К, оскільки вона зазвичай проходить самостійно та зникає спонтанно [21]. Встановлено, що майже у 50% хворих К поєднується з ангіоедемою (зазвичай уражує обличчя та губи, кінцівки і/або статеві органи), у 40% відмічається лише К, а у 10% — лише ангіоедема [18,27]. Звертає на себе увагу те, що в 50% пацієнтів вона персистує у віці до 1 року, у 25% випадків триває 20 і більше років [10,13]. Така тривалість К вирізняє її як складну проблему не лише з медичних аспектів.

Водночас К — це гострий стан, що потребує кваліфікованого підходу до діагностики і лікування та здебільшого не вимагає консультації лікаря-алерголога. Аналізуючи доступні дані медичної літератури [5,21,22,24,27] і вітчизняний досвід [2,19], переконуємося, що, попри достатню обізнаність медиків із проблемою К, існують певні складності. Особливо це стосується встановлення причинних факторів, появи повторних епізодів, коли диференційний діагноз має бути виваженим, а оцінка клінічних проявів — адекватною. Безумовно, що як і для лікаря, так і для батьків важливим є встановлення причини появи/рецидиву К, щоб запобігти повторним проявам.

Ідентифікація етіологічного фактора не завжди завершується успіхом, тригери або ризик-фактори можна підтвердити лише в 21–55% випадків [12,15,20]. Однак ця обставина не зменшує інтерес до проблеми. З огляду на різні механізми виникнення К залежно від причинного фактора, існує потреба пригадати їх, щоб систематизувати клінічні аспекти ведення К. Попри єдині підходи в класифікації щодо гострої і хронічної К, для практичного лікаря виникають питання про існування рецидивної форми, а з цим набуває особливого значення ідентифікація провідних факторів К. Це зумовлено тим, що нерідко клінічна картина спостерігається повторно впродовж тривалого часу, водночас використані усі необхідні методи дослідження. Вищенаведене позначається на самопочутті дитини, впливає на її активність, тривожить батьків, а тому лікар покликаний не лише надати необхідну допомогу, але й застосувати можливі профілактичні засоби, щоб забезпечити належну якість життя хворого.

Мета дослідження — проаналізувати сучасні підходи до розуміння механізмів виникнення та етіологічних факторів К в дітей.

Кропив'янка — поліетіологічне захворювання, що проявляється раптовим дифузним висипанням на шкірі і слизовими пухирями, які представлені обмеженим набряком шкіри і/або підшкірним набряком різної локалізації та розмірів. Провідним симптомом К є поява власне пухирів і свербіжу. Однак пухирі можуть супроводжувати й інші захворювання, що акцентує увагу на важливості диференціації. Цей процес полегшить правильне трактування висипання. Пухир (*urticaria*) — це первинний, не порожнинний елемент, щільної консистенції, овальної кільцеподібної або неправильної форми зі злегка підвищенням над рівнем шкіри, блідо-рожевого кольору, супроводжується свербіжем. Стосовно саме К, то слід брати до уваги, що пухирі виникають раптово, швидко; утримуються короткочасно (від 30 хвилин до 24 годин); мають тенденцію до периферичного росту і злиття; характерним є швидке і безслідне зникнення. Слід зазначити, що першочергово пухирі мають рожево-червоний колір (що свідчить про розширення судин дерми), а далі бліднуть (унаслідок стиснення екссудатом кровоносних судин), і пухир набуває порцелянового кольору з рожево-червоною облямівкою по периферії. Ангіоедема при К теж має характерні ознаки [27]:

- раптовий, виражений еритематозний або глибокий набряк кольору шкіри в нижній частині дерми та підшкірної клітковини або слизових оболонок;

- поколювання, печіння, стягнення, іноді біль, а не свербіж;

- роздільна здатність повільніша, ніж у пухирців (може тривати до 72 годин).

Які ж механізми виникнення К на сьогодні встановлені? Це — імунні (IgE-залежні, IgE-незалежні) та неімунні механізми. Зокрема, IgE-опосередковані алергічні реакції негайного типу (І типу) часто включають К. Кропив'янка, спричинена алергічною IgE-залежною реакцією, зазвичай виникає протягом декількох хвилин — двох годин після контакту з певним алергеном: ліки, харчові продукти та харчові добавки, укуси комах, латекс і препарати крові (табл. 1). Найпоширенішими агентами є ліки та харчові продукти (наприклад, молоко, яйця, арахіс, горіхи, риба, молюски). Укуси комах або контакт з іншими алергенами (наприклад, шерстю тварин) також можуть

Таблиця 1

Провідні механізми розвитку та причинні фактори гострої кропив'янки

Механізми розвитку кропив'янки	
Ig E-залежні	Не-Ig E-залежні
Інгаляційні алергени Контактні алергени (слина тварин, сирі продукти) Харчові алергени Отрута комах Ліки Паразитарні інфекції Латекс	Вірусні інфекції Аутоімунні захворювання Бактеріальні інфекції Кріоглобулінемія Грибкові інфекції Лімфома Васкуліт Ліки

привести до гострої К і/або ангіоневротичного набряку.

Ліки здатні викликати К через IgE-залежну алергічну реакцію (притаманне представникам бета-лактамних антибіотиків) або через пряму дегрануляцію опасистих клітин (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), аспірин, опіоїди, ванкоміцин). Загалом, ліки, як повідомляється [20], є причиною гострої К у 9,2–27% випадків, антибіотики, НПЗП та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту найчастіше пов'язані саме з появою К (часто IgE-незалежний механізм). Вірусні інфекції та радіоконтрастні барвники викликають гостру К через механізми, не пов'язані з IgE.

Аналізуючи результати чисельних досліджень [7,9,12,16] та позиції гайдлайнів [4,5,20,24,27], ключову роль у механізмі К відіграють опасисті клітини. Під дією різних факторів опасисті клітини та базофіли виділяють медіатори запалення, що призводять до появи клінічних симптомів захворювання. Гістамін та інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів, цитокіни, зумовлюють активацію сенсорних нервів, вазодилатацію, пропотівання плазми та залучають у зону уртикарного ураження ефекторні клітини (нейтрофіли з або без еозинофілів, базофіли, макрофаги, Т-лімфоцити без ознак некрозу стінки судин як ознаки васкуліту). Ключовим із них є гістамін, дія якого зумовлює виникнення обмеженої еритеми, пов'язаної з місцевим розширенням капілярів і артеріол з утворенням пухиря внаслідок збільшення проникності судин шкіри. Гістамін і простагландин D₂ активують С-волокна, які секретують нейропептиди, що спричиняють додаткову вазодилатацію і дегрануляцію опасистих клітин. При цьому розглядають такі механізми виникнення К:

- 1) дегрануляція опасистих клітин;
- 2) підвищене надходження екзогенного гістаміну або його попередників з їжею;
- 3) підвищена кількість ендogenous гістаміну;

4) вплив медіаторів периферійної нервової системи (ацетилхолін, норадреналін);

5) вплив інших факторів.

Водночас дегрануляція опасистих клітин може бути обумовлена імунними впливами (IgE, активація системи комплементу, імунні комплекси); прямим впливом окремих хімічних або фізичних факторів на опасисті клітини без розвитку реакції гіперчутливості (гістаміноліберація); або нестабільністю мембран опасистих клітин (вроджені дефекти). Стосовно високого рівня ендogenous гістаміну, то він може бути зумовлений зниженням властивостей крові (зниження швидкості зв'язування і руйнування гістаміну) та порушенням в мікробіомі дитини, коли умовно-патогенна флора спричиняє високу декарбоксилізуючу активність і сприяє утворенню гістаміну, тираміну.

Найчастішою причиною К є дегрануляція опасистих клітин, у гранулах яких міститься велика кількість біологічно активних речовин (гістамін, катепсін G). Серед частих причин дегрануляції — фіксація на мембрані IgE і надалі реакція фіксованого IgE з антигеном чи анти-IgE-антитілом (за зразком алергічної реакції I типу). Розвиток К характеризується тим, що у відповідь на дію тригера з активованої опасистої клітини вивільняються гістамін, цитокіни, простагландини та лейкотрієни, які активують сенсорну іннервацію, спричиняють вазодилатацію, просочування плазми в ділянки висипання та притягують у зону запалення відповідні запальні клітини [1,12].

Виникнення К і свербіж шкіри може бути спричинене потужним надходженням гістаміну з їжею або накопиченням ендogenous гістаміну при деяких захворюваннях травної системи. Схожу вазоактивну дію та здатність викликати дегрануляцію опасистих клітин має ацетилхолін, що виділяється в значній кількості при подразненні парасимпатичної нервової системи [10]. Дегрануляція опасистих клітин нерідко є неімунозалежною і може виникати внаслідок фіксації медикаментів або харчових продуктів на їхній мембрані з подальшим вивільненням медіаторів алергії без розвитку реакції гіперчутливості (табл. 2).

Побутує думка, що серед медикаментів частіше викликають К антибіотики. Це не зовсім відповідає дійсності, а перелік лікарських засобів, здатних викликати появу пухирів, є досить представницьким. У цілому, приблизно в 40–59% випадків [1] К дійсно провокують лікарські засоби. Однак механізми виникнення

можуть бути різними: імунними та неімунними. Тобто можливий розвиток гіперчутливості (алергічні реакції I–IV типів) або неімунних варіантів розвитку з безпосередньою дегрануляцією опасистих клітин, або потужним виділенням лейкотрієнів з їхніми вазопаралітичними властивостями. У тих випадках, коли батьки вказували на імовірний зв'язок із застосуванням антибіотиків, ситуація досить складна. Це реакція на молекулу антибактеріальної дії? Реакція на застосований наповнювач? Для того, щоб впевнено обґрунтувати цей зв'язок, слід підтвердити або спростувати IgE-залежну К. Антибіотики, які найчастіше спричиняють IgE-опосередковану К, включають бета-лактами (пеніциліни та цефалоспори-ни), хоча причинними можуть бути антибіотики практично всіх класів [3,18]. Кропив'янка, спричинена алергічною реакцією, зазвичай виникає протягом декількох хвилин — двох годин після контакту з алергеном. Здебільшого в таких випадках алергію на ліки підтверджують тестуванням і в наступному провокаційними тестами з причинним або альтернативним лікарським засобом. Дані медичної літератури свідчать, що рецидиви К в разі повторного застосування антибіотика можливі в поодиноких випадках [1]. Це вказує на те, що частіше зустрічається К, в основі якої лежать неімунні реакції гіперчутливості на лікарські засоби, а також на харчові продукти, гострі/хронічні інфекції [9]. Водночас це потребує ретельного аналізу в кожному конкретному випадку. Слід зазначити, що К внаслідок розвитку імунної реакції при-тамання пацієнтам, яким вводили препарати крові, вакцини, білкові препарати [15]. Інші медикаменти, що мають конформаційну схожість із молекулами імуноглобулінів, компонентами системи комплементу, здатні фіксуватися на мембрані опасистих клітин і викликати їхню дегрануляцію.

Нерідко в практиці зустрічається К внаслідок застосування НПЗП. У доступних джерелах медичної літератури йдеться про імунні (IgE-залежні) та неімунні механізми К в разі їх застосування. Зокрема, алергічні реакції на НПЗП представлені від К/ангіоедеми до анафілаксії, що загрожує життю. Ці реакції викликаються одним НПЗП або рідко більш ніж одним агентом зі схожою молекулярною структурою. Пацієнти з алергічними реакціями на НПЗП мали принаймні один попередній контакт із відповідним препаратом, який, імовірно, підвищує їхню

Таблиця 2
Перелік медикаментів і харчових продуктів, що володіють гістаміноліберуючою здатністю

Медикаменти	Харчові продукти
Папаверин сульфаніламід антибіотики (ванкоміцин, тетрациклін) нестероїдні протизапальні препарати J-, B ₆ -вмісні препарати поліміксин антикоагулянти рентгенконтрастні речовини вітаміни групи B міорелаксанти опіати, кодеїн, морфін новокаїнамід ізоніазид хінін	Суниця квашені і мариновані продукти кава, какао, шоколад цитрусові копченості консерви капуста редька горіхи гриби мед, продукти бджільництва риба і морепродукти (раки, креветки, краби, омари, ікра)

чутливість і призводить до появи симптомів у разі повторного впливу того самого препарату. Вважається, що ці реакції опосередковані IgE, а алергеном є метаболіт лікарського засобу, зв'язаний з білком-носієм. У США більшість цих реакцій пов'язані з ібупрофеном [1], хоча вони можуть виникнути з будь-яким НПЗП. Можливий інший механізм К у разі застосування НПЗП у деяких осіб, імовірно, через порушення метаболізму арахідонової кислоти. А саме, деякі НПЗП блокують циклооксигеназний цикл, переключають метаболізм на ліпооксигеназний з вивільненням великої кількості лейкотрієнів, з наступним вазопаралітичним ефектом [23]. Ця форма реакції на НПЗП є неімунною. Неімунна К може спостерігатися в разі застосування будь-якого засобу (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену), який пригнічує циклооксигеназу-1, і рідко виникає внаслідок застосування лікарських засобів, які є дуже слабкими інгібіторами циклооксигенази-1. Такі пацієнти з неімунним механізмом К зазвичай добре переносять ацетамінофен і селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Підвищений інтерес завжди викликав зв'язок К із харчовими продуктами. І це небезпідставно, оскільки тут можливі імунні та неімунні механізми К, хоча більшість дослідників вважає суттєве переважання неімунних механізмів [2,18,19]. Слід пам'ятати, що продукти харчування за своїм складом можуть спонукати до появи К, але при цьому імунологічна реакція не виникає. Окрім відомих потужних гістамінолібераторів (табл. 2), відома велика кількість продуктів (полуниця, виноград, яблука, суниця, абрикоси, персики, вишні, слива, томати, картопля, огірки, банани, зелений горошок) містить

саліцилати, які обумовлюють вивільнення в організмі лейкотрієнів, а далі — маніфестацію К.

Водночас продукти з високим вмістом серотоніну (какао, банани, молочний шоколад, кофеїн, ананаси) теж часто спричиняють К. Водночас багаті на гістамін продукти (квашена капуста, риба, оселедець, сировкопчені ковбаси, бобові, тверді сорти сиру, шоколад, какао, лісові горіхи) здатні викликати К за неімунними механізмами (активація опасистих клітин), що особливо притаманне пацієнтам із захворюваннями травної системи, асоційованими з дисбіозом кишечника. Посилюють негативний вплив порушеного мікробіому продукти з високим вмістом крохмалю, оскільки вони активують процеси бродіння в кишечнику, унаслідок чого збільшується синтез гістаміну кишковою флорою. Принцип здорового харчування (вживання свіжоприготованої їжі) є важливим із позиції запобігання виникненню К, натомість продукти тривалого зберігання (містять харчові добавки, консерванти, стабілізатори) можуть спричинити її появу [6,14].

Особливу стурбованість викликає те, що К може дебютувати харчова алергія (8–10% випадків), і це вже потребує підтвердження IgE-залежного механізму [2,12]. Гостра К зазвичай не потребує діагностичного дослідження, окрім анамнезу для виявлення провокативних факторів. Винятком є підозра саме на гостру К внаслідок харчової алергії І типу в сенсibilізованих пацієнтів. У цьому разі алерготестування та навчання батьків пацієнтів можуть бути корисними, щоб дозволити пацієнтам уникнути повторного впливу відповідних причинних факторів [18,20]. Встановлення харчової алергії обумовлює ведення та спостереження за пацієнтом профільного фахівця (алерголога, гастроентеролога). У разі діагностування в дитини полінозу можлива поява К внаслідок вживання продуктів із перехресною алергією. За цих обставин клінічно, окрім проявів К, виникають симптоми саме полінозу (чхання, нежить, слезотеча, свербіж очей). Типовим прикладом слугує доведена алергія на пилок берези, вільхи, ліщини, що мають перехресну алергічну реакцію в разі вживання яблук, груш, персиків, вишень, слив, і клінічно маніфестує як оральний алергічний синдром. З такими пацієнтами працює лікар-алерголог, застосовуючи необхідні обстеження та проводячи специфічну імунотерапію.

Результати чисельних досліджень [8,10,17,26,27] звертають особливу увагу на роль інфекційних факторів у виникненні К саме в дитячому віці. Тут має значення не лише високий рівень інфекційної захворюваності в дітей порівняно з дорослими, але й представницька група вогнищ хронічної інфекції в дітей (табл. 3). Саме з останніми (карієс, аденоїдні вегетації, гіпертрофія мигдаликів) пов'язаний ініціюючий вплив бактерій (стрептококи, стафілококи, хламідії тощо) [10,17]. Асоціація з інфекціями дихальних шляхів можлива в дітей і дорослих, в останніх слід відрізнити роль інфекції від ролі препарату для її лікування [20]. У медичній літературі згадується про гостру К, резистентну до антигістамінних препаратів, але чутливу до азитроміцину, що була пов'язана з документально підтвердженою інфекцією *Mycoplasma pneumoniae* у дітей [1]. У значній кількості клінічних досліджень встановлений очевидний зв'язок із вірусними, бактеріальними інфекціями більш ніж у 80% дітей із гострою К [14,16,26]. Водночас за результатами різних спостережень наявні суттєві відмінності щодо частоти тих чи інших інфекційних причин виникнення К. Зокрема, в одному з досліджень [23] шляхом вірусологічного обстеження встановлено, що у 2/3 пацієнтів гостра К пов'язана з респіраторною вірусною інфекцією (пікорнавірус, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус), а не із застосуванням лікарських засобів. Пацієнти (88 дітей) були протестовані на предмет вірусних інфекцій, а пізніше — на медикаментозну алергію з наступним провокаційним застосуванням препарату (незалежно від результатів тесту). Коли дітям згодом дали відповідний антибіотик, лише у 4 хворих була рецидивна К. Отже, у більшості К пов'язана з вірусною інфекцією або поєднанням вірусної інфекції та антибіотика, і лише 4 з 88 пацієнтів мали алергію на ліки.

Складним для клініциста нерідко є те, що при гострих вірусних інфекціях можуть виникати висипання на шкірі, які слід диференціювати з гострою К. Ідеться передусім про інфекційну екзантему, кір, ентеровірусні інфекції, вірус Епштейн—Барр тощо. У нагоді лікарю стане таке: еритематозні макулопапульозні висипання при згаданих інфекціях не супроводжуються свербіжем, нерідко пов'язані з гарячкою, утримуються декілька днів.

У медичній літературі зазначено, що клінічні прояви К можуть спостерігатися в переджо-

Таблиця 3

Перелік інфекційних факторів, здатних викликати гостру кропив'янку

Вид	Представник
Віруси	Епштейн-Барр, герпес 6-го типу, коровірус, парвовірус В19, вірус гепатитів А, В і С, вірус Коксаки, респіраторні віруси, вірус імунодефіциту людини
Бактерії	Хламідії, кишкова паличка, мікоплазма, гелікобактер, ієрсинії, стрептококи, стафілококи
Гельмінти	Аскариди, токсокари, гострики, анкілостоми, трихінели; ехінокок, бичачий та свинячий ціп'яки, альвеокок; конячий, гігантський, печінковий сисуни
Найпростіші	Лямблії, амеби, токсоплазми
Гриби	Дерматофіти (<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Malassezia furfur</i>), роду <i>Candida</i>

втяжничній фазі вірусних гепатитів А, В, С; бути першими симптомами інфекції вірусу імунодефіциту людини [1,14,26] тощо. У разі хронічних вірусних інфекцій виникає алергічна реакція цитотоксичного типу, коли вірусні антигени експресуються на мембрані клітин людського організму (формується IgM, IgG). Результати нещодавніх досліджень показали наявність асоціації між *Helicobacter pylori* та К. Зокрема, встановлено [25], що в пацієнтів, яким провели ерадикаційну терапію, вдалося досягнути стійкої ремісії К. Водночас, інфікованість *Helicobacter pylori* у дітей суттєво нижча порівняно з дорослими і становить 10–18% [11]. Ця обставина мотивує активувати такі дослідження щодо ролі гелікобактера у виникненні гострої К у дітей.

Серед імовірних етіологічних факторів К у дітей можуть бути фізичні: холод, тепло, тиск, сонячні промені, вібрація (неімунний механізм). І хоч їхня роль не є такою представницькою для дитячої популяції, однак під час спілкування з пацієнтом слід про них пам'ятати. Безпосередній фізичний контакт із низкою агентів може призвести і до імуноопосередкованої К, включаючи рослинні продукти та смоли, сирі фрукти та овочі або сирі морепродукти [1]. У дітей іноді розвивається К при контакті зі слиною тварин, якщо є алергія на ці алергени.

Доцільно пам'ятати, що клінічно картиною К може маніфестувати значна кількість різноманітних захворювань. Вище згадувалося про патологію травної системи, особливо за наявності дис-

біозу кишечника. Однак при онкології, аутоімунних захворюваннях виникає активація системи комплементу, утворення анафілаксинів С3а і С5а, дегрануляція опасистих клітин, що супроводжується К. У разі ендокринопатій, захворювань, які супроводжуються дисбалансом адренергічної і холінергічної регуляції, переважний вплив останньої супроводжується виділенням ацетилхоліну та появою клінічних проявів К [9].

Висновки

Аналіз опублікованих результатів чисельних досліджень щодо етіологічних факторів, провідних механізмів виникнення гострої К свідчить, що, попри представницьку групу можливих причин, у дітей домінують інфекційні. Існуючі напрацювання щодо ролі інфекційних агентів та механізмів виникнення (імунні чи неімунні) К у дитячому віці потребують подальшого вивчення. Доцільно активізувати дослідження щодо імовірного зв'язку гострої К із представниками групи гострих вірусних респіраторних інфекцій, які зустрічаються в дитячій популяції з найвищою частотою, мають закономірність повторюватися впродовж року, а кількість їхніх епізодів корелює зі ступенем функціональної зрілості імунної системи. Особливий клінічний інтерес викликає питання про роль інфекційних факторів і застосованої терапії, передусім антибактеріальної, їх поєднання у виникненні К.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Asero R. (2022). New-onset urticaria. URL: <https://pro.uptodatefree.ir/show/8101>.
2. Banadyha NV, Nakonechna AA. (2022). Clinical aspects of acute urticaria in children in the practice of primary and secondary medical care. Modern Pediatrics. Ukraine. 1 (121): 11–17. [Банадига НВ, Наконечна АА. (2022). Клінічні аспекти гострої кропив'янки в дітей у практиці лікаря первинного та вторинного рівня надання медичної допомоги. Сучасна педіатрія. Україна. 1 (121): 11–17]. doi: 10.15574/SP.2022.121.
3. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B et al. (2011). The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol. 127: 218. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.025.
4. Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M et al. (2021). Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. Journal of Asthma and Allergy. 14: 187–199. doi: 10.2147/JAA.S249765.
5. Clinical Practice Guidelines. (2018). Urticaria. The Royal Children's Hospital Melbourne. URL: <https://www.>

- rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Urticaria/EurAnnACI.1764–1489.148.
6. Fiocchi A, Fierro V. (2017). Food Allergy. WAO. URL: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>.
 7. Fok JS, Kolkhir P, Church MK et al. (2021). Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 76 (10): 2965–2981. doi: 10.1111/all.14757.
 8. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S et al. (2016, Jan-Feb). Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 37 (1): 18–22.
 9. Jousimaa J, Salava A. (2019). Urticaria. *Children's doctor*. 3 (66): 40–42. URL: <https://d-l.com.ua/ua/archive/2019/3%2866%29/pages-40-42/kropiv-yanka->.
 10. Khyts' AR. (2021). Кропив'янка у дітей: етіологія, патогенез та лікування. *Український медичний часопис*. [Хиць АР. (2021). Кропив'янка у дітей: етіологія, патогенез та лікування. Український медичний часопис]. URL: <https://www.umj.com.ua/article/209711/kropiv-yanka-u-ditej-etiologya-patogeneza-ta-likuvannya>.
 11. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ et al. (2019). Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 20 (6): e12661. doi: 10.1111/hel.12661.
 12. Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. (2019). Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *PAI*. 30 (1): 17–24. doi: 10.1111/pai.12967.
 13. Lavery WJ, Bernstein JA. (2019). Acute and Chronic Urticaria. *Allergy and Asthma*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-05147-1_9.
 14. Marques-Mejías M, Tomás-Pérez M, Vilà-Nadal G et al. (2020). Acute urticaria in the pediatric emergency department. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 124 (4): 396–397. doi: 10.1016/j.anai.2020.01.007.
 15. Mazur M, Czarnobilska M, Czarnobilska E. (2020). Prevalence and potential risk factors of urticaria in the Polish population of children and adolescents. *Adv Dermatol Allergol*. 37 (5): 785–789. doi: 10.5114/ada.2020.100489.
 16. Minasi D, Manti S, Chiera F et al. (2020). Acute urticaria in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1 (26): 49–51. doi: 10.1111/pai.13350.
 17. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. (2014). Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc*. 35: 295.
 18. Nakonechna AA, Banadyha NV. (2021). Acute Urticaria in Children: Key Issues in Clinical Practice Pediatrics. *Pediatrics Eastern Europe*. 9: 432–442. [Наконечна АА, Банадыха НВ. (2021). Острая крапивница у детей: краевугольные вопросы в клинической практике. Педиатрия. Восточная Европа. 9: 432–442]. doi: 10.34883/PI.2021.9.3.011.
 19. Nedyel's'ka SM, Yartseva DO, Kuznyetsova OD. (2020). Кропив'янка у дітей: особливості клініки, труднощі діагностики і підбору терапії. *Алергія у дитини*. 25/26: 9–12. [Недельська СМ, Ярцева ДО, Кузнецова ОД. (2020). Кропив'янка у дітей: особливості клініки, труднощі діагностики і підбору терапії. Алергія у дитини. 25/26: 9–12].
 20. Nettis E, Foti C, Ambrifi M et al. (2020). Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clinical and Molecular Allergy*. URL: <https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-020-00123-8>.
 21. Pier J, Bingemann Th. (2020). Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review*. 41 (6): 283–292. doi: 10.1542/pir.2019-0056.
 22. Pozo-Beltrán CF, Larenas-Linnemann D, Artech JDC. (2021). CME suggestions for pediatricians, allergists, and dermatologists, directed by an online survey on urticaria knowledge. *Allergologia et Immunopathologia*. 49 (1): 87–94. doi: 10.15586/aei.v49i1.26. eCollection 2021.
 23. Schaefer P. (2017). Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *American Family Physician*. 95 (11): 717–724.
 24. Simon RA. (2022). NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic>.
 25. Sugranes-Montalván A, Barreto-Suárez E et al. (2017). Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *Rev. alerg. Méx*. 64 (4): 396–402. doi: 10.29262/ram.v64i4.283.
 26. Techasatien L, Phungoen P, Chaiyarit J. (2021). Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC Pediatrics*. URL: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02553-yvvolume>.
 27. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M et al. (2021). The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. *Allergy*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15090>.

Відомості про авторів:

Банадыха Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: Тернопіль, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.

Наконечна Алла Анатоліївна — д.мед.н., проф. Університету Ліверпуля, Ліверпуль, Велика Британія; Університетський шпиталь Шеффільда, Шеффільд, Велика Британія. <https://orcid.org/0000-0002-0141-6361>.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.