

К вопросу о хронической крапивнице

И.М.Корсунская^{✉1}, Е.В.Дворянкова¹, З.А.Невозинская²

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, корп. 1;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉marykor@bk.ru

Хроническая крапивница может быть не только самостоятельным заболеванием, но и симптомом какого-либо хронического заболевания, зачастую аутоиммунного генеза. В статье рассмотрены клинические проявления крапивницы, механизм их возникновения, а также предложена тактика терапии данного заболевания. Приводятся собственные наблюдения по вопросу связи хронической крапивницы и боррелиоза, а также о возможности применения фексофенадина в терапии хронической идиопатической крапивницы.

Ключевые слова: хроническая крапивница, антигистаминные препараты, фексофенадин.

Для цитирования: Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Невозинская З.А. К вопросу о хронической крапивнице. Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 3: 20–23. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.20-23

Chronic urticaria

I.M.Korsunskaya^{✉1}, E.V.Dvoryankova¹, Z.A.Nevozinskaya²

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a, korp. 1;

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 17

✉marykor@bk.ru

The article presents the clinical manifestations of urticaria, the mechanism of their occurrence and tactics of therapy of this disease. We present our own observations on the relationship of chronic urticaria and borreliosis, as well as the possibility of using fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria.

Key words: chronic urticaria, antihistamines, fexofenadine.

For citation: Korsunskaya I.M., Dvoryankova E.V., Nevozinskaya Z.A. Chronic urticaria. Dermatologia (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 3: 20–23. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.20-23

Хроническая крапивница (ХК) представляет собой развитие кожных волдырей, которые возобновляются на регулярной основе (обычно ежедневно) более 6 нед, с отдельными обострениями продолжительностью от 4 до 36 ч. Симптомы ХК значительно ухудшают качество жизни пациентов. Нередко поиск причинно-следственной связи затруднен и многие случаи остаются идиопатическими. На случаи физической крапивницы приходится примерно 35% всех случаев, в то время как уртикарный васкулит составляет около 5%. Еще реже ХК вызывается инфекцией или псевдоаллергией. Однако последние данные свидетельствуют о том, что значительная часть так называемой идиопатической крапивницы может иметь аутоиммунную этиологию [1, 2].

Хронической идиопатической крапивницей страдают 0,1–3% населения. Чаще всего начало заболевания приходится на второе и четвертое десятилетия жизни, при этом хотя бы один эпизод крапивницы в течение всей жизни возникает у 15–20% и детей, и взрослых. ХК в 2 раза чаще диагностируют у женщин среднего возраста, что обусловлено наличием дисгормональных и нейроэндокринных расстройств [3, 4]. Примерно у 50% больных ХК сочетается с отеком Квинке [5]. У пациентов с хронической идиопатической крапивницей значительно нарушается качество жизни, что выражается в нарушении сна, изменении эмоционального фона, возникновении определенных проблем в повседневной жизни [6, 7].

Первичным элементом при крапивнице является волдырь – уртика (рис. 1). При надавливании уртикарный элемент бледнеет, что свидетельствует о наличии в очагах поражения кожи расширенных кровеносных сосудов и отека. Уртикарная сыпь сопровождается зудом, который усиливается ночью и сохраняется от нескольких минут до 48 ч [8]. Спустя указанный срок элементы сыпи бесследно исчезают, однако новые высыпания могут появляться в разное время на других участках тела [9].

Уртикарные элементы при идиопатической крапивнице сохраняются дольше, чем при физической, в среднем до 8–12 ч. Пациентов также беспокоит зуд, усиливающийся вечером и ночью. При хронической идиопатической крапивнице у 25–45% больных обнаруживают признаки аутоиммунного заболевания. У таких больных уровень сывороточного иммуноглобулина (Ig) E существенно ниже,

а обильная и распространенная уртикарная сыпь сопровождается выраженным зудом [10].

ХК может быть спонтанной и возникать в результате воздействия антигена или под влиянием неустановленных причин. Также ХК может быть спровоцирована различными внешними факторами, например холодная крапивница, солнечная, тепловая, вибрационная, контактная, холинергическая, аквагенная. При этом у одного больного может быть выявлено несколько типов заболевания.

Если острая крапивница обычно связана с действием экзогенных факторов и аллергенов (пища, лекарства, укусы насекомых и т.д.), то причиной ХК во многих случаях является другое заболевание или состояние (например, ревматоидный артрит, инфекция и др.). В таких случаях крапивница выступает лишь симптомом этого заболевания или ее причина вообще остается неизвестной.

Возникновение ХК связано с активацией тучных клеток кожи. Также в последние годы обсуждается роль аутореактивности и аутоантител [анти-IgE и анти-FcεRIα] при аутоиммунной крапивнице [11].

У 25–60% пациентов с аутоиммунной крапивницей обнаруживаются аутоантитела, направленные против высокоаффинных IgE-рецепторов тучных клеток и базофилов (анти-FcεRI) и молекул IgE (анти-IgE) [12]. Роль этих аутоантител пока до конца не известна, хотя уже нет никаких сомнений, что они являются важным звеном патогенеза аутоиммунной крапивницы. С другой стороны, у многих больных ХК с предполагаемым аутоиммунным или аутореактивным механизмом развития не выявлялись анти-IgE- или анти-FcεRI-антитела с помощью иммуноблоттинга или иммуноферментного анализа [13]. Циркулирующие гистаминвысвобождающие факторы, которые приводили к появлению крапивницы у таких пациентов, являются интересной темой дальнейшего изучения патогенеза крапивницы. Можно предположить, что у некоторых больных положительная реакция на внутрикожное введение ауто-сыворотки обусловлена действием таких компонентов сыворотки, как специфический фактор тучных клеток или вазоактивные кининоподобные продукты, образующиеся в процессе коагуляции. ХК, связанная с аутоиммунными реакциями, часто склонна к длительному, хроническому течению по сравнению с остальными формами данного заболевания. Помимо этого у пациентов с аутоиммунной



Рис. 1. Клинические проявления ХК.



Рис. 2. ХК при болезни Лайма.

крапивницей зачастую диагностируют другие аутоиммунные заболевания, например аутоиммунный тиреоидит [14], системную красную волчанку, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, витилиго, пернициозную анемию, инсулинзависимый сахарный диабет и др. [15].

Встречаются случаи семейной аутоиммунной крапивницы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и целиакией [16]. Частота данных болезней и выявления характерных для них аутоиммунных маркеров (ревматоидный фактор, анти тиреоидные и антинуклеарные антитела и др.) выше у пациентов с подтвержденным наличием гистаминвысвобождающих аутоантител, чем без него [17].

Принимая во внимание, что крапивница может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом целого ряда заболеваний, и учитывая ее тесную связь с рядом аутоиммунных заболеваний, необходимо тщательное обследование пациента у специалистов других направлений для исключения аутоиммунной патологии. Также необходимо диагностировать очаги хронической инфекции и такое заболевание, как боррелиоз. В нашей практике было несколько случаев, когда начало болезни Лайма было представлено уртикарными высыпаниями в месте укуса клещом и на других участках кожного покрова (рис. 2).

В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы антигистаминные препараты последнего поколения, в частности фексофенадин, являются препара-

тами первой линии [18–20]. Они не обладают седативным эффектом, и доза может быть увеличена в 4 раза от рекомендуемой при условии отсутствия клинического эффекта в течение 2 нед после назначения лекарственного средства. Если на фоне применения антигистаминных средств симптомы крапивницы сохраняются в течение 4 нед, рекомендуется добавлять в терапию омализумаб, циклоспорин А или монтелукаст [1]. Кроме этого, для лечения ХК применяют дапсон, антикоагулянты, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и биологические препараты, включая внутривенное введение иммуноглобулинов, ритуксимаб, адалимумаб.

Одним из препаратов последнего поколения H_1 -блокаторов является фексофенадин (Фексадин). Фексофенадин является фармакологически активным метаболитом терфенадина, практически лишенным седативного действия. Фексофенадин оказывает значительно менее выраженный седативный эффект в сравнении с цетиризином (3,3% против 25%) [21]. Согласно российским рекомендациям повышение доз антигистаминных препаратов не зарегистрировано (за исключением фексофенадина и эбастина). Фексадин имеет зарегистрированную форму с увеличенной дозировкой фексофенадина – 180 мг. Данная форма препарата предназначена специально для терапии крапивницы и способствует приверженности терапии.

По данным N.Dhanu и соавт., фексофенадин через 30 мин демонстрирует достоверно большее подавление симптомов реакции на гистамин (изменение размеров волдыря) по сравнению с левоцетиризином и дезлоратадином. Левоцетиризин и фексофенадин спустя 2–3 ч после применения показали полное подавление симптомов реакции на гистамин (исчезновение волдыря) [22]. Также, по данным другого исследования, фексофенадин через 2 ч после приема и в течение 4 ч достоверно сильнее подавлял реакцию гиперемии и уртикарную реакцию, вызванную гистамином, по сравнению с дезлоратадином. У фексофенадина более раннее начало подавления гиперемии (с 1-го часа после приема), чем у дезлоратадина (с 5-го часа) [23]. Таким образом, антигистаминный эффект лекарственного средства проявляется через 1 ч после приема и достигает максимума через 6 ч. Эффект от приема препарата продолжается в течение 24 ч.

Все седативные и неседативные гистаминоблокаторы, являясь обратными агонистами, «закрепляют» рецептор к гистамину в неактивной форме. Одна из важнейших характеристик взаимодействия обратного агониста с рецептором – это занятость рецепторов. Через 4 и 24 ч после приема левоцетиризина занятость составила 90 и 57%, для фексофенадина – 95 и 24%, для дезлоратадина – 71 и 43%. Наивысшая занятость рецепторов обеспечивает лучший терапевтический эффект [24].

В двух многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях на фоне 4–6-недельной терапии фексофенадином в дозах 120 и 180 мг/сут у 324 и 254 пациентов с ХК достоверно улучшались качество жизни по шкале дерматологического индекса качества жизни и продуктивность в сравнении с плацебо [25].

Сравнительное исследование эффективности доз 120 мг и 240 мг показало значительное ослабление проявлений крапивницы при двойной дозе без каких-либо негативных явлений. Кроме того, фексофенадин обладает самым низким остаточным метаболизмом среди антигистаминных препаратов, являющихся активными метаболитами [26, 27]. Фексофенадин не имеет кардиотоксического эффекта, так как не оказывает существенного влияния на интервал QT. Прием фексофенадина не сопровождается дополнительной нагрузкой на печень и может быть назначен с другими лекарственными средствами.

При крапивнице Фексадин назначается в дозе 180 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 4 нед. Наш опыт показывает, что прием препарата может быть продлен до 1,5 мес, поскольку не наблюдается развития толерантности.

Значительный эффект от приема препарата наступает уже в течение 1-й недели терапии: на 3–4-й день терапии уменьшается количество уртикарных высыпаний, на 4–5-й день интенсивность зуда уменьшается в 1,5–2 раза, что, в свою очередь, приводит к нормализации сна пациентов. К 14–21-му дню терапии достигается максимальный эффект от применения антигистаминного средства, однако для закрепления полученных результатов необходимо продолжать прием препарата до 4–6 нед. Согласно данным А.В.Пономаревой и соавт., 4-недель-

ный курс приема фексофенадина позволяет сохранить терапевтический эффект (отсутствие зуда и высыпаний) до 300 дней [28].

Несомненно, фексофенадин является достаточно эффективным средством в терапии ХК, позволяющим добиться стойкой ремиссии, и может применяться длительно, не вызывая негативных явлений. Фексофенадин рекомендован для использования пилотам во время полета, а значит, его можно назначать пациентам, выполняющим работы, требующие высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций [29]. Удобство применения Фексадина (1 таблетка в сутки) и отсутствие седативного эффекта способствуют комплаентности и сохранению повседневной активности пациентов на прежнем уровне.

Литература/References

1. Zuberbier T et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization Allergy 2014; 69 (7): 868–87.
2. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am 2014; 34: 33–52.
3. Greaves MW. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 664–72.
4. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006; 61: 321–31.
5. Kozel M, Sabroe R. Chronic Urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options. Drug 2004; 64: 2516–36.
6. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol 1997; 136: 197.
7. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. Allergy 2003; 58 (7): 621–3.
8. Ring J, Brockow K, Ollert M, Engst R. Antihistamines in urticaria. Clin Exp Allergy 1999; 29 (Suppl. 11): 31–7.
9. Simons FER. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunology 2001; 107 (4): 703–6.
10. Ryhal B, Demera RS, Choefeld Y et al. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? J Invest Clin Immunol 2001; 11: 16–20.
11. Bossi F, Frossi B, Radillo O et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. Allergy 2011; Sep 12. Epub ahead of print.
12. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1997; 99 (4): 461–5.
13. Staubach P, Onnen K, Vonend A et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. Dermatology 2006; 212 (2): 150–5.
14. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2001; 107 (6): 1056–62.
15. Spector J, Lilly S, Nemirovsky D et al. Prodromal Urticaria with Seronegative Rheumatoid Arthritis. J Clin Rheumatol 1997; 3 (4): 234–6.
16. Levine A, Dalal I, Bujanover Y. Celiac Disease Associated With Familial Chronic Urticaria and Thyroid Autoimmunity. Child Pediatrics 1999; 104 (2): e25.
17. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without FcεRI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999; 40 (3): 443–50.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. РААКИ. 2018. / Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu krapivnicy. RAAKI. 2018. [in Russian]
19. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014. The 2017 Revision and Update. Allergy 2018.
20. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy 2015; 45: 547–65.
21. Sánchez J, Zazuk J, Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine-Induced Wheal. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26 (3): 177–84. DOI: 10.18176/jiaci.0039
22. Dhanya NB, Thasleem Z, Rai R, Srinivas CR. Comparative efficacy of levocetirizine, desloratadine and fexofenadine by histamine wheal suppression test. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008.
23. Meltzer EO, Gillman SA. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. Allergy Asthma Proc 2007; 28: 67–73.
24. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. Лечащий врач. 2010; 5: 65. / Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. Лечащий врач. 2010; 5: 65. [in Russian]
25. Spector SL, Shikhar R, Harding G et al. The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. Cutis 2007; 79 (2): 157–62.
26. Molimard M, Diquet B. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. Fundam Clin Pharmacol 2004; 18 (4): 399–411.
27. A del Cuvillo et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamine. J Invest Allergol Clin Immunol 2006; 16 (Suppl. 1): 3–12.
28. Пономарева А.В., Некрасова Е.Е., Развалыева О.В. Сравнительная эффективность антиаллергической терапии хронической крапивницы у взрослых. Волгоградский науч.-мед. журн. 2012; 4 (36): 19–21. / Ponomareva A.V., Nekrasova E.E., Razvalyeva O.V. Sravnitel'naya effektivnost' antiallergicheskoy terapii hronicheskoy krapivnicy u vzroslykh. Volgogradskij nauch.-med. zhurn. 2012; 4 (36): 19–21. [in Russian]
29. Vacchiano Ch, Moore J, Rice GM, Crawley G. Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. Aviat Space Environ Med 2008; 79 (8).
30. Tanizaki H, Nakahigashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Comparison of the efficacy of fexofenadine 120 and 240 mg/day on chronic idiopathic urticaria and histamine-induced skin responses in Japanese populations. J Dermatolog Treat 2013; 24 (6): 477–80. DOI: 10.3109/09546634.2013.789472

Сведения об авторах

Корсунская Ирина Марковна – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ

Невозинская Зофия Анатольевна – канд. мед. наук, ГБУЗ МНПЦДК