



Крапивница. Поможем пациенту?!

Крапивница – распространенное кожное заболевание, негативно влияющее на качество жизни пациентов. Лечение крапивницы сопряжено с трудностями, обусловленными различной тяжестью течения и многообразием видов заболевания, устойчивостью к лекарственным средствам и наличием коморбидных состояний, являющихся первичной причиной кожного процесса. На симпозиуме «Крапивница. Поможем пациенту?!» (Казань, 15 мая 2014 г.) ведущие специалисты-аллергологи нашей страны рассмотрели и всесторонне обсудили вопросы патогенеза, диагностики и терапии разных типов крапивницы.



К.м.н.
И.В. Данилычева

Медицинская помощь организуется и оказывается на всей территории Российской Федерации в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи. Это определено федеральным законом. Стандарты должны учитывать применение более эффективных и воспроизводимых методов в существующих условиях оказания медицинской помощи с учетом международного опыта, рекомен-

Позиционные документы и стандарты

даций экспертов, национальных особенностей. Стандарты разрабатываются на основании приказа Минздравсоцразвития России от 11 августа 2008 г. № 410н «Об организации в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи». Цели стандартов – упорядочить предоставление лечебной помощи населению, повысить прозрачность затрат здравоохранения и общий уровень медицинской помощи, определить права и ответственность пациентов и врачей.

Кроме стандартов существуют позиционные документы, позволяющие врачам-клиницистам оказывать больным более качественную помощь. Ведущий научный сотрудник, к.м.н. Инна Владимировна ДАНИЛЫЧЕВА (Институт иммунологии ФМБА России) проанализировала положения одного из последних документов, посвященных крапивнице.

В декабре 2012 г. состоялась международная конференция, посвященная изучению крапивницы. Для обсуждения участникам был предложен согласительный документ, содержащий определение, классификацию, тактику диагностики и ведения больных крапивницей. Если в предыдущем документе крапивница классифицировалась как гетерогенная группа заболеваний, в новом она определена как заболевание, характеризующееся развитием волдырных высыпаний, ангиоотек или обоих симптомов. Крапивница должна быть дифференцирована от других состояний, сопровождающихся образованием волдырных высыпаний и ангиоотек, таких как макулопапулярный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница), анафилаксия, обусловленная физической нагрузкой, аутовоспалительные и криопирин-ассоциированные периодические синдромы, наследственный брадикинин-опосредованный ангиоотек, уртикарный васкулит, синдром Шницлера.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт Лэбораториз»

В данном позиционном документе подробно рассмотрена хроническая крапивница (ХК). Если продолжительность острой крапивницы составляет несколько дней, то для ХК характерно длительное рецидивирующее течение с периодическими обострениями. Продолжительность заболевания различна. ХК характеризуется спонтанным появлением волдырных высыпаний, ангиоотеков или обоих симптомов в течение более шести недель вследствие известных или неизвестных причин. Следует отметить, что физическая крапивница вошла в подраздел хронической крапивницы, поскольку способна протекать в хронической форме. К физической крапивнице относится холинергическая, контактная, холодовая, солнечная, тепловая, аквагенная, вибрационная, замедленная (вызванная давлением), а также дермографизм.

В позиционном документе сказано, что оценка активности крапивницы крайне важна во всех случаях. Оценка тяжести присваивается в зависимости от активности крапивницы в течение семи дней. Больной должен оценивать количество волдырей, интенсивность кожного зуда один раз в день согласно UAS7 (urticaria activity score – индекс активности крапивницы) (таблица).

Исходя из результатов опросов, оценки качества жизни пациентами можно определить степень эффективности терапии. Для оценки снижения качества жизни и мониторинга активности заболевания рекомендуется использовать утвержденные опросники CU-Q20L и AE-Q0L.

Перед назначением адекватной терапии необходимо тщательно изучить историю болезни пациента. Первичное обследование включает подробный сбор анамнеза. Важны не только время начала заболевания, частота, длительность и провоцирующие факторы, но и суточная вариабельность симптомов, частота

Таблица. Оценка активности крапивницы

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (< 20 в течение 24 часов)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойство)
2	Средняя (20–50 в течение 24 часов)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивная (> 50 волдырей в течение 24 часов или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность и сон)

обострений, форма, размер, распространение волдырных высыпаний, сопутствующие ангиоотеки, субъективные симптомы (боль, зуд), наличие аллергии, инфекций и сопутствующих заболеваний. Необходимо выяснить, имеются ли у большого крапивницей психосоматические и психические заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта, используются ли лекарственные средства, вакцины. Нужно отслеживать возможные связи высыпаний с приемом пищи, менструальным циклом, курением, стрессом и др. Анамнез болезни обязательно должен содержать алгоритм предыдущей терапии и ответ на нее.

Сегодня для обследования пациентов с крапивницей используются диагностические алгоритмы. Причем при острой крапивнице не рекомендуется проводить стандартное обследование, за исключением обоснованного историей болезни. При ХК выполняются рутинные диагностические тесты (клинический анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов или уровня С-реактивного белка, исключение возможных аллергенов). Для выявления возможных провоцирующих факторов и проведения дифференциальной диагностики выполняются тесты:

- инфекционные заболевания, атопию;
- выявляющие функциональные аутоантитела, определяющие уровень тиреоидных гормонов.

Кроме того, предусмотрены кожные провокационные тесты, включая физические, элиминационная диета, исследование триптазы, кожный тест с ауто-сывороткой, биопсия кожи при подозрении на уртикарный васкулит.

Основными принципами ведения пациентов с крапивницей являются устранение/ограничение причины или триггера, симптоматическое фармакологическое лечение для снижения влияния медиаторов или их эффектов на органы-мишени. Поскольку крапивница – заболевание хроническое, лечение напрямую зависит от тяжести состояния пациента, фазы заболевания.

Американский ученый А. Каплан в течение многих лет занимался лечением крапивницы и внес существенный вклад в изучение влияния антигистаминных препаратов (АГП) на ее течение. Он проанализировал у большого количества больных эффективность разных препаратов, рекомендованных согласительным документом. По мнению А. Каплана, для лечения крапивницы эффективны только четыре класса препаратов: АГП, глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин, омализумаб. В ходе исследования (2012) показано, что прием АГП дает положительный результат у 45–50% пациентов, ГКС в низких дозах, омализумаба и циклоспорина – у 70–80%. Таким образом, вместо прежней четырехступенчатой предложена трехступенчатая схема лечения ХК.

аллергология и иммунология



Международный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

Согласно всем рекомендациям первым шагом терапии крапивницы является применение АГП. Современные АГП имеют преимущество перед лекарственными средствами первого поколения, что обосновано высоким уровнем доказательности. В качестве терапии первой линии рекомендуется использовать неседативные АГП второго поколения. Терапия второй линии с высоким уровнем доказательности при сохранении симптомов через две недели предусматривает увеличение дозы современных H_1 -АГП до четырехкратной. Если симптомы заболевания сохраняются спустя 1–4 недели, показана третья линия терапии – добавление омализумаба, циклоспорина или монтелукаста. При обострении крапивницы назначаются сис-

темные ГКС в течение 3–7 дней. Предложенная схема лечения отличается от предыдущей в основном тем, что в нее не включены H_2 -АГП, дапсон, а омализумаб и циклоспорин отнесены к третьей линии терапии.

Докладчик отметила, что у врачей и пациентов часто возникают вопросы: как принимать препараты – регулярно или по потребности? Можно ли одновременно использовать разные АГП?

Согласно результатам последних исследований пациентам с крапивницей рекомендовано принимать минимальную необходимую дозу современных H_1 -АГП второго поколения длительно, а не по потребности. Лучше не использовать разные лекарственные средства, а увеличивать дозу одного современного АГП до

четырекратной. Более высокое увеличение дозы АГП в отсутствие эффекта недопустимо из-за риска возникновения побочных эффектов. Кроме того, для большинства АГП второго поколения увеличение суточной дозы является применением по неза-регистрированным показаниям (off-label) и требует принятия коллегиального решения врачебной комиссии (консилиума) о назначении.

В заключение И.В. Данилычева подчеркнула, что АГП – наиболее оптимальные средства для помощи пациентам, страдающим крапивницей. Поиск новых быстродействующих полифункциональных лекарственных препаратов, отличающихся безопасностью и эффективностью, должен быть продолжен.



Профессор
Н.М. Ненашева

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования Наталья Михайловна НЕНАШЕВА рассказала о патогенезе и лечении крапивницы.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХК в общей популяции составляет 0,1–3%. Как правило, этим заболеванием страдают лица трудоспособного возраста. Отмечена высокая частота идиопатических форм крапивницы:

Мишени терапии при крапивнице. Роль фактора активации тромбоцитов

острой – 50%, хронической – 80–95%. Однако основная проблема в том, что крапивница существенно снижает качество жизни пациентов. При данной патологии диагностические и лечебные мероприятия часто не дают положительных результатов.

Ключевую роль в развитии крапивницы играет дегрануляция тучных клеток. Как известно, тучные клетки больных ХК обладают повышенной способностью к дегрануляции. Причем гиперреактивность тучных клеток кожи у таких больных можно рассматривать как преходящий феномен, поскольку состояние тучных клеток возвращается к норме при ремиссии заболевания.

Тучные клетки высвобождают ряд активных медиаторов, которые в конечном итоге провоцируют те патофизиологические изменения, которые лежат в основе развития крапивницы.

В патогенезе крапивницы основная роль принадлежит гистамину. Гистамин, содержащийся в гра-

нулах тучных клеток, секретруется в результате их дегрануляции. Гипотеза о центральной медиаторной роли гистамина при крапивнице подтверждается результатами клинических и экспериментальных наблюдений. При внутривенном введении гистамина формируется кожная реакция, аналогичная высыпаниям при крапивнице. При крапивнице усиливается местная кожная гистаминолиберация. Клиническая эффективность АГП у больных крапивницей также свидетельствует о патогенетической роли гистамина.

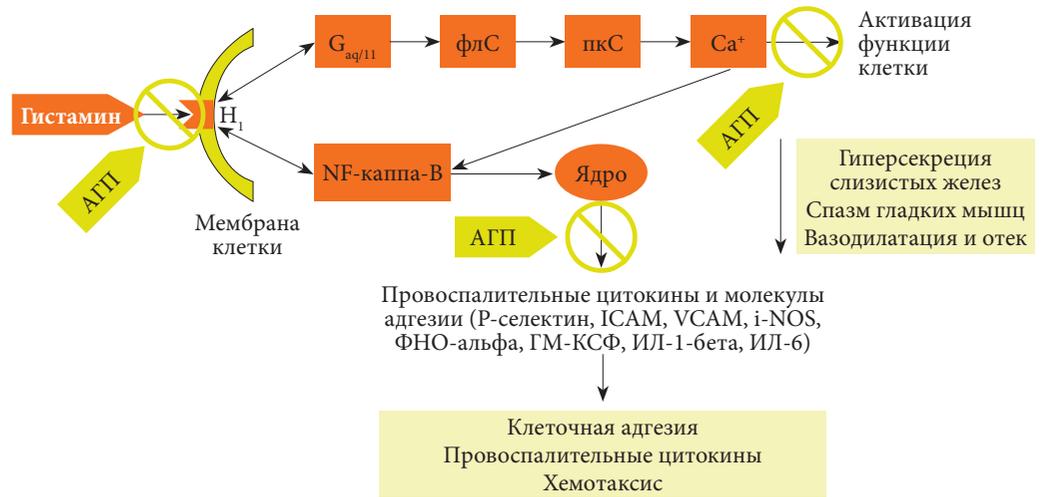
Гистамин высвобождается из тучных клеток в результате специфического связывания аллергена с антителами иммуноглобулина Е (IgE) на мембране этих клеток. Основные фармакологические эффекты гистамина проявляются повышением проницаемости сосудов, отеком, гиперсекрецией и спазмом гладкой мускулатуры. Четыре типа гистаминовых рецепторов – H_1 , H_2 , H_3 , H_4 отно-

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт Лэбораториз»

сятся к группе рецепторов, связанных с G-белком. Основные воспалительные эффекты гистамина обусловлены его связыванием с H₁-рецепторами, расположенными на нервных клетках, гладкомышечных и эндотелиальных клетках, гепатоцитах, нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах, в желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе и мочевом пузыре. Антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов блокируют эффекты гистамина (рис. 1).

Очевидно, что в патогенезе крапивницы участвуют и другие медиаторы. На сегодняшний день единая концепция патогенеза крапивницы отсутствует, хотя гистамин остается доказанным ключевым медиатором формирования крапивницы.

Еще один важный медиатор, на который можно воздействовать с помощью фармакологических средств нового поколения, – фактор активации тромбоцитов (ФАТ). ФАТ относится к семейству физиологически активных фосфолипидов, синтезируемых клетками воспаления (базофилами, тучными клетками, макрофагами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками) под действием бактерий и вирусов, иммунных комплексов, компонентов системы комплемента (С3А, С5А), а также IgE-опосредованной стимуляции тучных клеток и базофилов. ФАТ вызывает агрегацию тромбоцитов, активирует эозинофилы и нейтрофилы, тучные клетки легких человека, вызывает дегрануляцию эозинофилов мышей и человека. При ингаляции ФАТ может вызвать кратковременную бронхиальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию. ФАТ повышает сосудистую проницаемость и индуцирует отек. Действие ФАТ в 1000 раз сильнее, чем действие гистамина. ФАТ стимулирует биосинтез циклооксигеназных и ли-



АГП – антигистаминный препарат, флС – фосфолипаза С, пкС – протеинкиназа С, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкин.

Рис. 1. Эффекты взаимодействия гистамина с H₁-рецептором

поксигеназных продуктов, то есть стимулирует цис-лейкотриены. По последним данным, внутривенная инъекция ФАТ вызывает развитие волдырей и гиперемии, типичной для крапивницы¹. Одно из важных свойств ФАТ – активное участие в сердечно-

сосудистых эффектах (рис. 2). Как известно, ФАТ – основной медиатор, который обуславливает большинство гемодинамических нарушений при анафилаксии и вызывает выраженную редукцию коронарного кровотока и сократимость миокарда. Он приводит

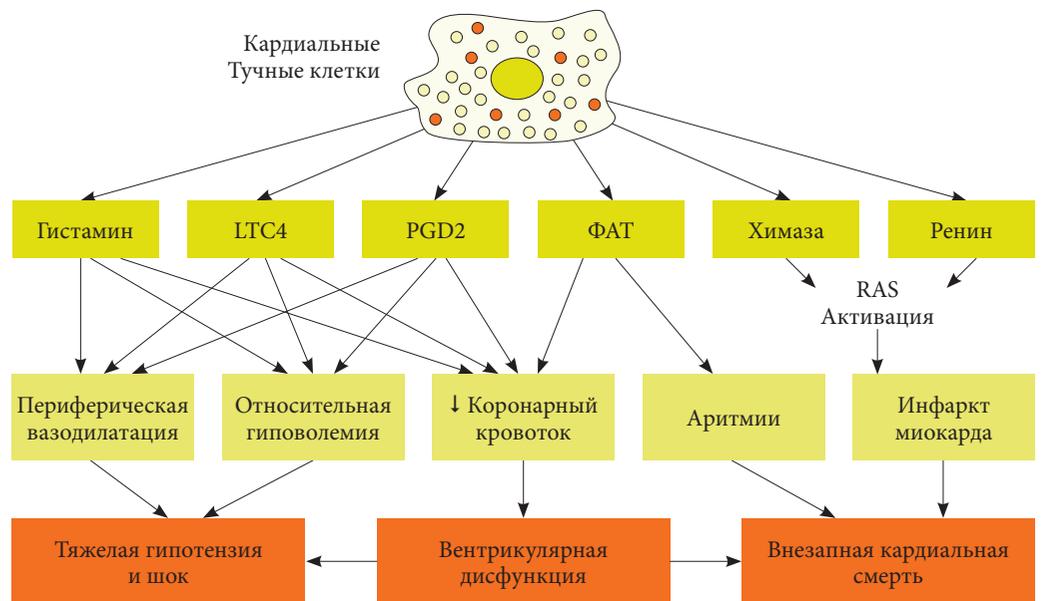


Рис. 2. Сердечно-сосудистые эффекты ФАТ

¹ Dyer K.D., Percopo C.M., Xie Z. et al. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and lysoPAF via a PAF-receptor-independent mechanism: evidence for a novel receptor // J. Immunol. 2010. Vol. 184. № 11. P. 6327–6334.

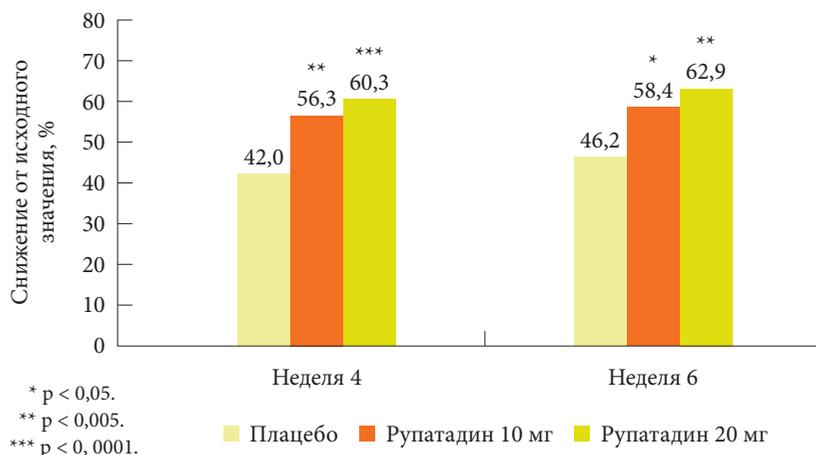


Рис. 3. Снижение среднего общего индекса тяжести симптомов на фоне приема рупатадина (результаты клинического исследования III фазы)

к периферической вазодилатации с относительной гиповолемией и тяжелой гипотензией, обладает прямым аритмогенным эффектом за счет взаимодействия с ионными каналами на кардиомиоцитах. ФАТ способствует формированию ДВС-синдрома, часто ассоциированного с тяжелой анафилаксией и осложняющего системные реакции при анафилактическом шоке. Причем большинство сердечно-сосудистых эффектов ФАТ связано с пиколярными концентрациями медиаторов, что обуславливает необходимость их контроля.

Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об участии ФАТ-ацетилгидролаз и ФАТ в развитии тяжелой анафилаксии. Так, у пациентов с фатальной анафилаксией на арахис уровень ФАТ в сыворотке крови максимальный, тогда как активность ФАТ-ацетилгидролаз минимальная.

Как контролировать два основных медиатора, формирующие крапивницу, – гистамин и ФАТ? Неседативные АГП второго поколения обладают противовоспалительной активностью за счет ингибирования активации транскрипционных факторов. Они

предупреждают синтез провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул, тормозят развитие эозинофильного воспаления.

Препарат рупатадин способен блокировать эффекты гистамина, и ФАТ, поскольку его молекула состоит из двух частей: одна связывается с H₁-гистаминовыми рецепторами, другая – с рецепторами ФАТ. Рупатадин ингибирует как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа. В ходе исследований на альвеолярных эпителиальных клетках человека показано, что рупатадин ингибирует индуцированную гистамином активность транскрипционных факторов, ядерного фактора каппа-В и активирующего протеина 1, то есть предотвращает синтез адгезионных молекул и провоспалительных белков. Благодаря антагонизму рецепторов ФАТ рупатадин ингибирует рекрутинг нейтрофилов и хемотаксис эозинофилов.

Изучению эффективности лечения крапивницы посвящено несколько клинических исследований. В двойном слепом клиническом исследовании изучали эффективность разных доз препарата рупатадин (10 и 20 мг) по сравнению с плацебо. Результаты

показали положительный эффект доз и 10 мг, и 20 мг. Отмечено положительное изменение среднего значения индекса тяжести зуда при назначении обеих доз препарата по сравнению с плацебо. Однако при применении дозы 20 мг интенсивность зуда снижалась более значительно у пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Аналогичная тенденция отмечалась при измерении среднего количества уртикариев относительно исходных значений. При определении среднего общего индекса тяжести симптомов имел место тот же дозозависимый эффект (рис. 3). Таким образом, рупатадин в дозах 10 и 20 мг эффективно контролирует симптомы ХК. При этом большинство пациентов отвечает на прием препарата в дозе 20 мг².

Благодаря фармакологическим характеристикам рупатадина быстро достигается его пиковая терапевтическая концентрация даже после приема однократной дозы. Этот факт подтвердили результаты анализа объединенных данных двух двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с участием 582 больных хронической идиопатической крапивницей. Значимое уменьшение зуда и числа волдырей достигалось через 12 часов после приема первой дозы по сравнению с плацебо и исходными значениями. Эффект нарастал через 24 часа. Прием рупатадина в обеих дозах один раз в день быстро купировал проявления зуда.

Профессор Н.М. Ненашева подчеркнула значимость скорости ответа у пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Быстрое купирование симптомов заболевания – своего рода залог приверженности терапии на постоянной основе.

В рандомизированном двойном слепом шестинедельном исследовании сравнивали безопасность

² Gimenez-Arnau A., Pujol R.M., Ianosi S. et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study // Allergy. 2007. Vol. 62. № 5. P. 539–546.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт Лэбораториз»

и эффективность препаратов рупатадин и цетиризин у 70 пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Отмечено значимое снижение показателей общей шкалы симптомов крапивницы и шкалы зуда, среднего числа волдырей по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. Однако терапевтический эффект был более выражен у пациентов, получавших рупатадин. Общее число нежелательных явлений в группах пациентов, принимавших цетиризин и рупатадин, – 39 и 21% соответственно. Седативный эффект отмечался чаще на фоне приема цетиризина (8 против 4%).

В сравнительном четырехнедельном исследовании эффективности и безопасности рупатадина и дезлоратадина у 56 больных хронической идиопатической крапивницей рупатадин в дозе 10 мг получали 28 пациентов, дезлоратадин в дозе 5 мг – 28 пациентов. Клиническая

эффективность препаратов по показателям общей шкалы симптомов крапивницы и выбранным маркерам (% и число эозинофилов в крови, уровень IgE) отмечалась у всех пациентов. Однако более выраженная положительная динамика наблюдалась в группе рупатадина ($p < 0,05$). Частота нежелательных явлений была ниже на фоне терапии рупатадином.

Докладчик представила рекомендации по режиму применения рупатадина, сформулированные на основании последнего позиционного документа по крапивнице. АГП второго поколения являются препаратами первого выбора при крапивнице. Как и другие АГП, рупатадин рекомендуется применять превентивно, то есть в режиме ежедневного приема. Начинать терапию следует со стандартной дозы, и если пациенты не отвечают на нее в течение двух недель, целесообразно коллегиально об-

судить возможность увеличения дозы в 2–4 раза. При этом обоснование необходимости увеличения дозы нужно записать в медицинской документации пациента. В отсутствие эффекта от высокой дозы рупатадина следует добавлять монтелукаст, омализумаб или циклоспорин А. При любой терапии ХК следует проверять развитие спонтанной ремиссии. При отсутствии симптомов на фоне лечения можно временно отменять фармакотерапию³.

В арсенале врачей появился новый эффективный АГП с выраженной селективной блокадой H_1 -рецепторов и максимальной ингибиторной активностью по отношению к ФАТ-рецепторам. Рупатадин рекомендуется для лечения аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков с 12 лет. В будущем появится новая форма препарата для детей с шести лет.

Холодовая крапивница: проблемы и способы решения

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Смоленской государственной медицинской академии Раиса Яковлевна МЕШКОВА посвятила свой доклад классификации, патогенезу и диагностике холодовой крапивницы.

Холодовая крапивница – одна из форм крапивниц, обусловленных физическими факторами. Она возникает чаще у женщин (55%) в молодом возрасте, причем наблюдается тенденция к снижению возраста пациентов с холодовой крапивницей. Средний возраст больных составляет 41 ± 16 лет. Средняя длительность заболевания – 4,8–7,9 года, однако может достигать 20 лет и более. Среди всех форм физической крапивницы на долю холодовой приходится от 5,2 до 33,8% в зависимости от географического региона.

Современный подход к лечению холодовой крапивницы основан на исторических многолетних исследованиях ряда ученых. Роль гистамина при холодовой крапивнице начали изучать с 1936 г. В то время работы Б. Хортона и соавт. были посвящены гиперчувствительности. В 1940-е гг. в лечении холодовой крапивницы начали использовать гистаминазу. В 1985 г. в исследованиях изучали роль ФАТ в патогенезе заболевания. С 2009 г. появились публикации об анти-IgE-терапии, в частности работа профессора М. Maurer, посвященная изучению эффективности омализумаба при рефрактерных формах крапивницы, в том числе холодовой.

В типичных случаях холодовой крапивницы симптомы возникают в течение нескольких минут после контакта с холодом (холодным воз-



Профессор
Р.Я. Мешкова

духом, жидкостями, предметами) и ограничиваются зоной воздействия холода. Следует отметить, что холодовая крапивница отличается круглогодичным характером, поскольку даже в теплое время года разные факторы (холодная вода, мороженое) способны вызвать приступ заболевания. При интенсивном контакте (плавание, холод-

³ Maurer M., Magerl M., Metz M., Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2013.



ный душ) у пациентов могут развиваться системные реакции вплоть до анафилаксии. Однократная системная реакция отмечена у 72% больных холодовой крапивницей. В настоящее время выделяют первичную (идиопатическую), вторичную и атипичные формы. Последние включают:

- замедленную холодовую крапивницу, которая может возникнуть спустя 12–48 часов после провокационного теста или воздействия холода, но никогда не дает пигментации;
- холодозависимый дермографизм;
- холод-индуцированную холинергическую крапивницу.

Кроме того, существуют врожденные семейные холодовые синдромы, такие как семейный аутовоспалительный синдром и замедленная холодовая крапивница, которая развивается спустя 9–18 часов и оставляет после себя гиперпигментацию. Причем тест с кубиком льда при этой форме крапивницы отрицательный.

На сегодняшний день патогенез холодовой крапивницы до конца не изучен. Механизмы холодовой активации тучных клеток остаются неясными. При всех формах холодовой крапивницы происходит дегрануляция тучных клеток и выделение гистамина, простагландина D₂, лейкотриенов и ФАТ. У 40% больных обнаруживают анти-IgE-антитела (IgG, IgM) или антитела против высокоаффинных рецепторов для IgE на тучных клетках. У 70% пациентов повышен уровень общего IgE в сыворотке крови. Однако роль IgE и/или анти-IgE-антител как патогенетического фактора холодовой крапивницы полностью не изучена. Существует предположение, что в коже пациентов с холодовой крапивницей имеются холодозависимые антигены, способные связываться с IgE на поверхности тучных клеток и активировать их.

С учетом распространенности элементов крапивницы после воздействия холода и ее локализации выделяют следующие клинические формы:

- локализованную (уртикарии только на участках тела, подвергшихся охлаждению);
- генерализованную (уртикарная сыпь по всему телу);
- генерализованную с ангиоотеками;
- крапивницу с системными проявлениями (потеря сознания, отек гортани, диспноэ, головная боль, озноб, тахикардия, абдоминальная боль).

Диагностика холодовой крапивницы заключается в подтверждении чувствительности к холоду с помощью провокационных тестов. Провокационные пробы используются при физической крапивнице для подтверждения роли физического фактора. Применяют простой нестандартизированный провокационный холодовой тест с кубиком льда и стандартизированный провокационный тест с помощью аппарата TempTest (EmoSystem GmbH, Germany) для градуированной диагностики определения порога температурной чувствительности. Диапазон температур аппарата от +4 до +42°C, в нем фиксируется время воздействия на кожу пациента. Как правило, холодовые тесты проводят в области предплечья в течение 10–15 минут. Диагностические мероприятия включают также общеклиническое обследование для выявления ассоциированных заболеваний.

В настоящее время тактика лечения больных холодовой крапивницей основывается на критериях нового согласительного документа. Первая линия терапии предполагает применение неседативных H₁-АГП. Вторая линия терапии предусматривает увеличение дозы препарата до четырехкратной. Анти-IgE-терапия представляет

крапивницы (анти-ФНО-альфа (фактор некроза опухоли альфа), анти-интерлейкин 1, циклоспорин А5, ГКС). Сегодня в мировой практике лечения холодовой крапивницы особое место занимает анти-IgE-терапия с применением омализумаба.

В 2012 г. группа исследователей под руководством профессора М. Maurer опубликовала результаты изучения индукции толерантности к холоду у пациентов с холодовой крапивницей. Лечение путем индукции толерантности к холоду включало два этапа – индуктивный и поддерживающий. Индукция толерантности к холоду достигается путем градуированного снижения температуры воды в душе: сначала температура выше пороговой, затем снижается до уровня переносимости. Лечение осуществляется в условиях пятидневного пребывания в стационаре, поскольку имеется риск развития системной анафилаксии. В течение последующих трех месяцев пациент должен ежедневно принимать душ с понижением температуры до оптимальной⁴.

Эффективным методом лечения холодовой крапивницы является применение в качестве первой линии терапии препарата рупатадин. Его эффективность и безопасность подтверждены в ходе многочисленных исследований. Профессор Р.Я. Мешкова привела результаты собственного исследования клинических особенностей холодовой крапивницы, эффективности контроля симптомов заболевания и порога температурной чувствительности у больных, длительно принимавших рупатадин. Исследование проводилось на базе кафедры Смоленской государственной медицинской академии и областного центра иммунологии и аллергологии с 2012 по 2014 г. Всего в исследовании участвовали 54 больных, из них 18 получали рупатадин

⁴ Kring T.L., Stahl S.P., Bjerremann J.L. et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction // *Dermatology*. 2012. Vol. 224. № 2. P. 101–105.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт Лэбораториз»

в дозе 10 мг/сут. Средний возраст больных холодовой крапивницей колебался от 38 до 40 лет, а манифестация болезни началась в возрасте от 31 до 35–37 лет. Среди больных были пациенты с атопией (53,7%) и без атопии (46,3%). Длительность лечения составила 4–5 месяцев. В ходе исследования

отмечены различия в порогах температурной чувствительности у больных с атопией и без атопии. У больных с атопией порог температурной чувствительности был достоверно ниже. После ежедневного приема в течение 4–5 месяцев рупатадина отмечался положительный терапевтичес-

кий эффект. Доказана достоверная эффективность применения рупатадина в лечении холодовой крапивницы, в том числе в сочетании с атопией. Результаты исследования дают основание для обоснованного использования рупатадина в терапевтической дозе более длительное время.

Крапивница: что нас может ждать летом

В своем докладе д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета Элеонора Борисовна БЕЛАН затронула такие важные проблемы летнего сезона, как солнечная крапивница и аллергическая реакция на укусы кровососущих насекомых. Солнечная крапивница (СК) – заболевание, характеризующееся появлением уртикарных элементов и эритемы в течение 5–10 минут после воздействия солнечного света. По своему происхождению СК может быть первичной (IgE-опосредованная реакция на эндогенные фотоаллергены и циркуляцию химически неидентифицированных веществ) и вторичной (сопровождает различные патологические состояния: порфирию, системную красную волчанку и прием лекарственных средств). Несмотря на то что заболевание достаточно редкое, у больных фотодерматозами в анамнезе вероятность развития СК может достигать 15–20%, у пациентов с атопией – 5–10%. Считается, что СК индуцируется исключительно ультрафиолетовым излучением. Тем не менее в большинстве случаев заболевание развивается с участием только видимого света. Поэтому СК хотя и развивается в солнечное время года, у 2/3 больных сохраняется в течение всего года.

Клинические проявления СК характеризуются внезапным началом, появлением уртикариев в течение нескольких минут после воздействия солнечного света,

которые локализуются в местах, подверженных воздействию солнечного света, и исчезают самостоятельно в течение 1–4 часов. Проявления заболевания могут сопровождаться недомоганием, головокружением и развитием анафилаксии. Патогенез СК предполагает участие нескольких механизмов. Показано, что в течение трех минут эритема развивается у большинства больных, но при морфологическом и ультраструктурном анализе определяются активация тромбоцитов, признаки повышенной проницаемости эндотелия и отек нервных волокон. Через десять минут от начала реакции определяются дегрануляция тучных клеток и аккумуляция эозинофилов в очаге волдырных высыпаний. Через четыре часа обратное развитие симптомов сопровождается исчезновением волдырных высыпаний и эритемы, но в очаге сохраняются эозинофилы и нейтрофилы, имеются ультраструктурные признаки экстрavasации клеточных элементов. Это позволяет предположить, что развитие СК начинается не с гистаминозависимых механизмов, а скорее всего с механизмов, обусловленных действием ФАТ. Это согласуется с результатами исследования (2013), продемонстрировавшими, что ФАТ может вызывать IgE-независимую дегрануляцию тучных клеток. На сегодняшний день доказана способность продукции его клетками эндотелия, нейтрофилами, тромбоцитами и макрофагами и рядом других клеток. Большой интерес представляет предшествующая инфек-



Профессор
Э.Б. Белан

ционная патология у больных СК, поскольку усиленная продукция ФАТ доказана при различных инфекциях (арбовирусной инфекции, лихорадке западного Нила, клещевом энцефалите). Клиническая диагностика СК начинается с подробного рассмотрения анамнеза (возраст дебюта заболевания, коморбидные состояния, применение препаратов, сезонность, личный и семейный атопический анамнез). При визуальном осмотре оценивают характер и распространенность сыпи. Проводят фототесты с монохромным светом с измерением времени до появления элементов, тесты с ауто- и гетерологичной сывороткой. Лабораторные исследования включают общий и биохимический анализ крови, измерение скорости оседания эритроцитов, определение антинуклеарных антител, порфиринов. Биопсия информативна в дифференцировании различных фотодерматозов, но не субтипов крапивницы. Не допустить развитие СК можно с помощью таких мер, как ношение закрытой одежды в солнечное вре-



мя суток, солнцезащитных очков, нанесение на стекла автомобилей специальных пленок. Интересно, что белая одежда, которая традиционно считается лучшей защитой от солнечного света, абсорбирует ультрафиолетовое длинноволновое излучение, трансформирует и может усиливать вероятность развития СК. Следует использовать защитные кремы, которые наносятся за 15 минут до экспозиции солнечного света, а также АГП. Применение современных АГП в сочетании с защитными кремами позволяет достичь больших результатов, чем использование только защитных кремов.

Эффективность рупатадина при СК доказана в сравнительных исследованиях. Сравнение данных эффективности лечения СК рупатадином с суммарными данными по другим препаратам показывает, что рупатадин характеризуется отличным эффектом, в то время как при лечении другими АГП у трети больных эффект расценивается как хороший.

Еще одна актуальная проблема летнего сезона – укусы насекомых, в частности комаров, и аллергическая реакция на них. Аллергия на укусы комаров обусловлена гиперчувствительностью к белкам их слюны. Механизм развития аллергии на протеины слюны комаров развивается за счет IgE- и IgG-опосредованных реакций.

Клинические проявления аллергии на укусы комаров могут носить характер локальной реакции.

Наиболее частой формой является сочетание немедленной и замедленной реакции с образованием элемента в течение короткого времени (пик < 20 минут). Затем появляется эритематозная папула с пиком развития через 24–36 часов. Доказано, что более тяжелая форма локальной реакции ассоциируется с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), что усугубляет течение и холодовой аллергии. Около трети больных с хронической ВЭБ-инфекцией гиперчувствительны к аллергену комара.

Фактором риска системных реакций на укусы кровососущих насекомых является работа на открытом воздухе. Повторные укусы могут способствовать индукции толерантности к укусам комаров. У некоторых больных наблюдаются деградация симптоматики с возрастом, слабый естественный иммунитет, отсутствие предшествующего контакта и ВЭБ-инфекция. Развитие анафилаксии как самой тяжелой формы может быть как IgE-зависимой, так и IgE-независимой. В ходе исследований показано, что у больных с IgE-зависимыми изменениями в случае развития гипотензии содержание ФАТ выше, чем при ангиоотеке без гипотензии.

В большинстве случаев при укусах комаров не требуется никаких терапевтических действий, но при наличии показаний имеет смысл использовать топические противовоспалительные средства, пероральные АГП. Применение

современных АГП оправданно при развитии аллергического ответа на укусы кровососущих насекомых. АГП оказывают протективное действие и снижают частоту и выраженность реакций, если невозможно исключить контакт с насекомыми.

В перекрестном исследовании эффективности рупатадина в лечении аллергической реакции на слюну комаров больные получали этот препарат в разрешенной терапевтической дозе 10 мг в течение семи дней до и семи дней после укуса насекомых. Результаты исследования показали достоверное снижение интенсивности волдырной реакции и снижение интенсивности зуда. Рупатадин подавляет синтез цитокинов, вызванный гистамином. Причем у рупатадина этот эффект выражен сильнее, чем у других антагонистов H₁-рецепторов.

Учитывая высокую распространенность инфекционных заболеваний, передаваемых кровососущими насекомыми, необходимо уничтожать популяцию комаров с помощью современных методов. Использование репеллентов у больных аллергией на комаров в трети случаев приводит к развитию контактной крапивницы, которая в течение нескольких часов разрешается сама, но может усиливать влияние на проявление аллергии к комарам. Поэтому следует обрабатывать одежду и уличные предметы специальными средствами, носить защитную одежду.

Заключение

Длительно и избирательно действующий блокатор периферических H₁-гистаминовых рецепторов рупатадин относится ко второму поколению АГП. Некоторые из его метаболитов (дезоратадин и 3-гидроксидезлоратадин) сохраняют антигистаминную активность и вносят свой вклад в общую эффективность препарата.

Исследования рупатадина *in vitro* в высокой концентрации показали подавление дегрануляции тучных клеток, вызванной иммунологическими и неиммунологическими раздражителями, хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, высвобождения цитокинов.

Поскольку выброс гистамина является ключевым звеном патогенеза всех видов крапивницы,

рупатадин, назначаемый в соответствии с клиническими рекомендациями, эффективно уменьшает выраженность симптомов разных вариантов крапивницы. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь, время достижения максимальной концентрации составляет около 0,75 часа. Таким образом, АГП второго поколения рупатадин является эффективным и безопасным средством для лечения такого распространенного заболевания, как крапивница. 🌟