



Клиника кожных
и венерических
болезней
им. В.А. Рахманова
Первого Московского
государственного
медицинского
университета
им. И.М. Сеченова

Эффективность дапсона в лечении тяжелой хронической холинергической крапивницы

П.В. Колхир, О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин

Адрес для переписки: Павел Владимирович Колхир, arthate@yandex.ru

Впервые в литературе описан успешный опыт альтернативного применения дапсона у пациента с тяжелой рефрактерной холинергической крапивницей. Терапия дапсоном в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее – 150 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней привела к полному исчезновению симптомов крапивницы на 6–7-й день лечения и наступлению ремиссии заболевания, сохранявшейся более 3 месяцев. Полученные результаты позволяют предположить наличие у некоторых пациентов инфекционного компонента в патогенезе тяжелой холинергической крапивницы, устойчивой к лечению антигистаминными препаратами.

Ключевые слова: холинергическая крапивница, тяжелая рефрактерная холинергическая крапивница, дапсон

Введение

Холинергическая крапивница (ХК) – тип крапивницы, характеризующийся появлением мелких волдырей в результате стимуляции потоотделения из-за увеличения температуры тела (например, активного при физической нагрузке и пассивного при нахождении в горячей ванне) или эмоционального стресса, а также их быстрым исчезновением. ХК обычно относят к одной из форм

физической крапивницы [1], однако некоторые специалисты выделяют заболевание в отдельную группу, поскольку считают, что его могут провоцировать не только физические факторы, но и эмоции, пищевые продукты и алкоголь [2].

ХК обычно возникает в молодом возрасте (в среднем 16–22 года) с одинаковой частотой у лиц обоего пола [3], чаще встречается у больных другими видами кра-

пивницы и/или атопическими заболеваниями.

Патогенез ХК до конца неясен. Ранее считали, что основная причина ХК – повышение температуры тела на 0,5–1,0 °С при нахождении в душном помещении, вследствие стресса и физической нагрузки. В последние годы появились предположения, что патогенез ХК связан с физиологическим процессом потоотделения и опосредован стимуляцией холинергических постганглионарных симпатических нервных окончаний, иннервирующих потовые железы [4]. Возможно, это приводит к образованию антигенов пота и активации последующего иммунного механизма.

Кроме того, у пациентов с ХК часто присутствуют сопутствующие атопические заболевания (атопический дерматит, анафилаксия и др.), что позволяет говорить об аллергическом характере ХК. Например, при внутривенном введении аутологичного пота у некоторых пациентов с ХК наблюдалась уртикарная реакция гиперчувствительности немедленного типа (аллергия на пот) [5]. Между тем ХК не обязательно



связана с потливостью. Так, заболевание было описано у нескольких пациентов с гипогидрозом и ангидрозом, опосредованных окклюзией протоков поверхностных потовых желез (обострения заболевания наблюдались преимущественно зимой) [6].

В недавнем обзоре специалисты предложили классификацию ХК по четырем подтипам [1]:

- 1) с окклюзией кожных пор;
- 2) с приобретенным генерализованным гипогидрозом;
- 3) связанная с аллергией на пот и реакциями гиперчувствительности немедленного типа;
- 4) идиопатическая.

Как и при других формах физической крапивницы, высыпания отмечаются в течение 15–20 мин после воздействия пускового фактора и сохраняются до 1–2 ч [7]. У некоторых пациентов наблюдается рефрактерный период после атаки, когда нет ответа на последующие (дополнительные) стимулы. Но в остальных случаях крапивница повторно развивается каждый раз при воздействии провоцирующего фактора [8].

У большинства пациентов наблюдается только сыпь, но при тяжелом заболевании могут появиться системные симптомы анафилаксии – головокружение, головная и абдоминальная боль, тошнота, диарея, кашель и затруднение дыхания, снижение артериального давления (АД) и потеря сознания [8].

Если диагноз ясен по анамнезу, то дополнительных исследований обычно не требуется. Проявления ХК можно вызвать с помощью провокационных тестов, предусматривающих повышение температуры тела на 0,7–1,0 °С и стимуляцию пототделения: интенсивная ходьба до 30 мин, бег на месте в течение 5–15 мин в теплом душном помещении или в теплой одежде, погружение в ванну с горячей водой (42 °С) на 10–15 мин [9]. При отрицательном результате можно использовать тест с внутрикожной инъекцией 0,05 мл 0,02% ментахолина (или ацетилхолина), что

через 20 мин при положительном ответе вызывает появление волдырных высыпаний и эритемы. Тест положительный у 33–50% пациентов [10].

При возникновении рефрактерного периода или при наличии других причин отрицательного теста его можно повторить через несколько дней. Важно прекратить прием антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) за 1–2 дня до тестирования. Тест должен проводить только хорошо обученный персонал. Перед проведением и во время провокации необходимо измерять пульс, АД и пиковую скорость выдоха. Кабинет, где проводится тест, должен быть оснащен необходимым оборудованием для купирования возможной анафилактической реакции. Лечение ХК должно быть направлено на контроль симптомов, хотя некоторым пациентам с легким течением заболевания такая терапия может не потребоваться [3]. Кроме того, надо объяснять пациентам важность устранения/избегания провоцирующих факторов, приводящих к усиленному потоотделению и повышению температуры тела (включая нахождение на солнце, в жарких и душных помещениях, употребление горячей и острой пищи, посещение сауны, бани, погружение в горячую воду и т.д.). Пребывание в холодном помещении и немедленное применение холодной воды или кубика льда в области контакта способ-

ны снизить выраженность заболевания или предотвратить его атаку [8]. У пациентов с возможностью рефрактерного периода его можно вызвать, провоцируя атаку за 30–60 мин до важного события (так называемая индукция толерантности; при провокации тяжелой реакции может наблюдаться ремиссия до 24 ч) [8]. Крем, содержащий ментол (1–2%), способен обеспечить временную защиту от зуда.

Пероральные антигистаминные препараты считаются основой лечения и у многих пациентов с ХК дают выраженный положительный эффект [3, 8]. Их можно назначать на регулярной основе или за 1–2 ч до физической нагрузки либо воздействия других провоцирующих факторов. При тяжелом течении болезни не исключено увеличение дневной дозы.

У пациентов без ответа на терапию антигистаминными препаратами лечение затрудняется. В исследованиях типа «случай – контроль» и небольших испытаниях был продемонстрирован эффект от кетотифена, бета-блокаторов, скополамина, даназола, облучения ультрафиолетовыми лучами В (УФ-В), монтелукаста (при ХК, связанной с физической нагрузкой) и преднизолона [3]. Частое применение названных препаратов и методов лечения ограничено возможными побочными эффектами. Описан случай успешной десенсибилизации с использованием аутологичного пота

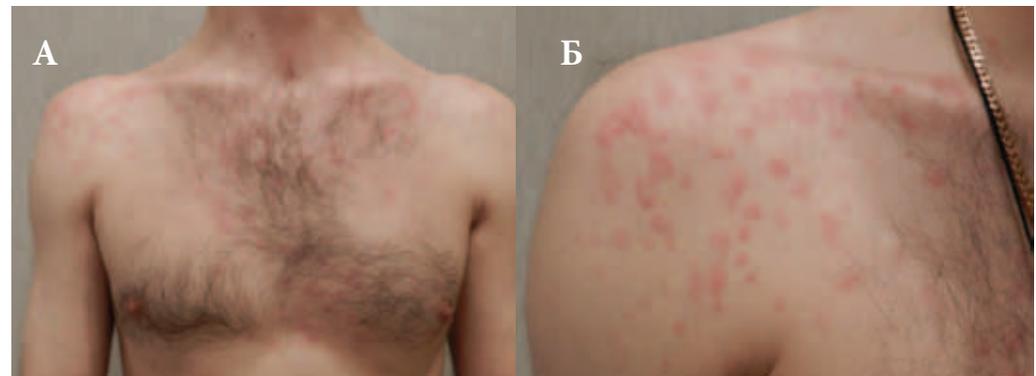


Рисунок. Волдырные высыпания на коже в области груди (А) и плеч (Б) пациента через 5–10 мин после начала провокационного теста (бег на тредмиле)



у 5 из 6 пациентов с ХК и доказанной аллергией на пот [11].

ХК, как и другие виды крапивницы, может приводить к значительному снижению качества жизни пациентов, из-за чего многим из них приходится менять привычный жизненный уклад. Симптомы часто сохраняются долгие годы, со временем обычно усиливаются. В одном исследовании у 14% пациентов наступила спонтанная ремиссия в течение небольшого промежутка времени, но у 31% симптомы существовали более 10 лет [12].

Представляем случай 33-летнего мужчины с тяжелой рефрактерной ХК. Заболевание привело к выраженному ограничению физической активности, снижению качества жизни и развитию симптомов легкой сопутствующей депрессии. Пациент страдал крапивницей на протяжении 6–7 лет. Начало заболевания было отмечено на фоне тяжелой кишечной инфекции. Волдырные высыпания и зуд появлялись ежедневно при физической нагрузке (больной увлекался

пейнтболом), посещении бани, эмоциональном стрессе, употреблении острой пищи, чувстве голода. Ранее пациент отмечал кратковременные ремиссии заболевания на фоне антибактериального лечения в послеоперационном периоде после аппендэктомии и холецистэктомии. Аллергологический анамнез, как персональный, так и семейный, не отягощен. Пациент соблюдал диету, применял антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколений, в том числе в увеличенной дневной дозе, гидроксихлорохин – без эффекта, ГКС – со слабым временным эффектом. Помимо этого проводилась эрадикация *Helicobacter pylori* (ингибитор протонной помпы, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол), что привело к некоторому облегчению симптомов и их повторному усилению спустя неделю после окончания антибактериальной терапии.

В связи с неэффективностью традиционных методов лечения и эффективностью антибактериальной терапии в прошлом,

а также тяжелым течением заболевания пациенту предложили пробное лечение дапсоном.

Материалы и методы исследования

Для оценки тяжести крапивницы применялась шкала активности крапивницы UAS (Urticaria Activity Score), для оценки качества жизни – опросники DLQI (Dermatology Life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни) и CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, опросник для определения качества жизни пациентов с хронической крапивницей), для оценки сопутствующих психических нарушений – шкала оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Для подтверждения диагноза «холинергическая крапивница» проводились подробный сбор анамнеза и провокационный тест с физической нагрузкой.

Чтобы найти причину кожного процесса и выявить возможные противопоказания к лечению дапсоном, был назначен ряд исследований: кожный тест с аутологичной сывороткой крови, кожное тестирование с атопическими аллергенами, клинические анализы крови и мочи, определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, сывороточных уровней печеночных ферментов, общего иммуноглобулина E (IgE), д-димера, фибриногена, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, эозинофильного катионного протеина.

Результаты и их обсуждение

Диагноз ХК был подтвержден данными анамнеза и результатами провокационного теста: физические упражнения в течение 5–10 мин привели к появлению характерной сыпи, сопровождавшейся выраженным зудом. При осмотре пациента после провокационного теста на коже в области плеч и груди наблюдались множественные волдыри – мелкие и типичные для ХК (2–5 мм в диаметре) – и уртикарии побольше

NB

Дапсон-Фатол (дапсон)

- ✓ Является антагонистом парааминобензойной кислоты (ПАБК) и нарушает синтез фолатов в микробных клетках.
- ✓ Оказывает антибактериальное (бактериостатическое) действие в отношении микобактерий лепры (противолепрозное действие) и туберкулеза.
- ✓ Подавляет развитие герпетического дерматита предположительно вследствие способности ингибировать ферменты или проявлять окисляющие свойства либо в результате иммунотропного (иммуносупрессивного) эффекта.
- ✓ Оказывает противогрибковое действие.
- ✓ Показана эффективность при ревматоидном артрите, мицетоме (мадурской стопе), вызываемой актиномицетами, субкорнеальном дерматозе, кольцевидной гранулеме, некоторых поражениях кожи при системной красной волчанке, включая буллезную сыпь и васкулит, поражениях полости рта при пемфигоиде, дегенеративном изменении хрящей, гангренозной пиодермии, пневмонии.
- ✓ Влияние на иммунную систему, очевидно, также является важным свойством дапсона наряду с его анальгезирующим и противовоспалительным действием.



Таблица. Сводные данные о применении дапсона при крапивнице

Критерий	Описание
Побочные эффекты	Частые: анемия, при длительном приеме возможна периферическая нейропатия. Другие: головная боль, лихорадка, лимфаденопатия. При появлении этих побочных эффектов прием препарата должен быть прекращен
Научные доказательства эффективности	Низкие (применялся при уртикарном васкулите, спонтанной крапивнице и крапивнице, отсроченной от давления)
Применение при крапивнице в мире	Небольшое количество исследований
Применение при крапивнице в России	Практически не изучалось
Скрининговые тесты	Перед началом лечения: общий анализ крови, определение уровня печеночных ферментов и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В дальнейшем: общий анализ крови и печеночный профиль повторяют через неделю после начала лечения, через месяц и затем каждые 3 месяца лечения
Возможные дозы при крапивнице	75 мг/сут с возможным повышением дозы до 150 мг/сут (при отсутствии побочных эффектов)
Взаимодействие с другими лекарствами	Нельзя принимать вместе с другими сульфаниламидными средствами или пробенецидом

(до 1–2 см в диаметре) с окружающей эритемой (рисунок).

К моменту обращения активность заболевания составляла 5 баллов по шкале оценки симптомов крапивницы, что соответствовало высокой степени тяжести заболевания. По данным опросников были выявлены выраженное снижение качества жизни (опросники DLQI – 13 баллов, CU-Q2oL – 61,9%) и развитие симптомов легкой сопутствующей депрессии (BDI – 13 баллов).

Кожный тест с аутологичной сывороткой крови оказался отрицательным. По результатам лабораторных исследований был выявлен высокий уровень эозинофильного катионного белка – 44,1 нг/мл (норма менее 24 нг/мл) и общего IgE – 225,54 МЕД/мл (норма 1,31–

165,3 МЕД/мл), что могло быть связано как с основным заболеванием, так и с латентной сенсibilизацией к аллергенам пыльцы сорных трав, подтвержденной кожным тестированием. Результаты остальных методов исследования не продемонстрировали каких-либо значимых изменений в отношении возможной причины крапивницы. Противопоказаний к лечению дапсоном после проведенного обследования обнаружено не было. До начала терапии было получено письменное информированное согласие пациента.

Лечение дапсоном проводилось в дозе 75 мг (1,5 таб.) 1 раз в день в течение 5 дней и затем 2 дня по 150 мг 1 раз в день, что на 6–7-й день лечения привело к полному исчезновению симптомов крапивницы и наступлению ремиссии заболевания, сохранявшейся более 3 месяцев. При выборе дозы и длительности применения учитывались данные по назначению препарата при других видах крапивницы в более ранних исследованиях. На фоне приема дапсона возможно развитие различных побоч-

ных эффектов, особенно часто анемии и периферической нейропатии. Тем не менее таких нежелательных реакций в нашем случае отмечено не было. Пациент хорошо перенес прием препарата. Дапсон – антибактериальный сульфаниламидный препарат, обладающий противовоспалительными свойствами. Основными показаниями к применению являются лепра, малярия, пневмоцистная пневмония и герпетический дерматит Дюринга. Для препарата характерны средний уровень побочных эффектов и низкий уровень научных доказательств эффективности. В PubMed имеются сообщения об эффективности дапсона только при лечении хронической спонтанной крапивницы, уртикарного васкулита и крапивницы, отсроченной от давления. При поиске по ключевым словам *cholinergic urticaria*, *dapsone* (холинергическая крапивница, дапсон) найти хотя бы одно упоминание о применении препарата у пациентов с ХК не удается. Таким образом, описанный нами случай один из первых в мире,

Назначение дапсона при ХК в случае неэффективности других видов лечения может приводить к стойкой длительной ремиссии.



указывающий на эффективность и безопасность назначения короткого курса препарата для лечения тяжелой ХК. Назначение дапсона при ХК в случае неэффективности других видов лечения может приводить к стойкой длительной ремиссии. Важно, что указанная информация может быть полезна специалистам для оптимизации лечения данной формы крапивницы.

Заключение

ХК – непредсказуемое заболевание, которое у одних пациентов протекает легко, у других приводит к выраженному ограничению физической активности,

тяжелым проявлениям и устойчивости к традиционному лечению.

Согласно рекомендациям, прозвучавшим на конференции по кожным аллергическим заболеваниям и крапивнице в Берлине в декабре 2012 г., стратегия лечения ХК включает:

- 1) устранение провоцирующего фактора (профилактика усиленного потоотделения, эвакуация антигенов пота из кожи);
- 2) прием антигистаминных препаратов (длительно или по потребности);
- 3) индукцию толерантности;
- 4) удаление IgE (применение моноклональных анти-IgE-анти-

тел, например омализумаба, плазмаферез).

Описанный случай – одно из первых подтверждений эффективности и безопасности применения антибактериального препарата дапсон у пациентов с тяжелой ХК, устойчивой к лечению антигистаминными препаратами (таблица). Такие результаты могут указывать на вероятный инфекционный компонент в патогенезе данного заболевания у отдельных пациентов. Дальнейшее изучение эффективности антибактериальной терапии позволит расширить возможности альтернативного лечения пациентов с тяжелой ХК и улучшить их качество жизни. ●

Литература

1. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y. *et al.* Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 114–116.
2. Tupker R.A., Doeglas H.M. Water vapour loss threshold and induction of cholinergic urticaria // *Dermatologica.* 1990. Vol. 181. № 1. P. 23–25.
3. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S. *et al.* Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994. Vol. 31. № 6. P. 978–979.
4. Grant R.T., Bruce Pearson R.S., Comeau W.J. Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming the body // *Clin. Sci.* 1936. № 2. P. 253–272.
5. Adachi J., Aoki T., Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria // *J. Dermatol. Sci.* 1994. Vol. 7. № 2. P. 142–149.
6. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T., Tanita M., Hara M., Saito H., Tagami H.. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology.* 2002. Vol. 204. № 3. P. 173–178.
7. Jorizzo J.L., Smith E.B. The physical urticarias. An update and review // *Arch. Dermatol.* 1982. Vol. 118. № 3. P. 194–201.
8. Moore-Robinson M., Warin R.P. Some clinical aspects of cholinergic urticaria // *Br. J. Dermatol.* 1968. Vol. 80. № 12. P. 794–799.
9. Commens C.A., Greaves M.W. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria // *Br. J. Dermatol.* 1978. Vol. 98. № 1. P. 47–51.
10. Champion R.H. A practical approach to the urticarial syndromes — a dermatologist's view // *Clin. Exp. Allergy.* 1990. Vol. 20. № 2. P. 221–224.
11. Kozaru T., Fukunaga A., Taguchi K. *et al.* Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria // *Allergol. Int.* 2011. Vol. 60. № 3. P. 277–281.
12. Hirschmann J.V., Lawlor F., English J.S.C. *et al.* Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study // *Arch. Dermatol.* 1987. Vol. 123. № 4. P. 462–467.

Efficacy of dapson in patient with severe chronic cholinergic urticaria

P.V. Kolkhir, O.Yu. Olisova, N.G. Kochergin

V.A. Rakhmanov Skin and Venereal Diseases Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Pavel Vladimirovich Kolkhir, arthate@yandex.ru

The authors describe a case of successful treatment with dapson in a patient with severe refractory cholinergic urticaria. Therapy with dapson 75 mg once daily during 5 days followed by dapson 150 mg once daily during 2 days produced complete regress of urticaria symptoms after 6–7 days. Remission duration was >3 months. The results indicate that in patients with severe cholinergic urticaria refractory to antihistamines ineffective agents may play a role.

Key words: cholinergic urticaria, severe refractory cholinergic urticaria, dapson