

Т.В. Бездетко, д.м.н., профессор, Т.Ю. Химич, к.м.н., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 і медсестринства
Харківського національного медичного університету

Разнообразие форм крапивницы в практике аллерголога

На протяжении многих лет хроническая крапивница (ХК) остается актуальной проблемой клинической аллергологии. Социальная значимость патологии обусловлена ее распространенностью, длительным и упорным течением заболевания, приводящими к снижению качества жизни больных. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в США, хотя бы один раз на протяжении жизни крапивница наблюдается у 15-25% населения, а хронический характер она принимает в 25% случаев. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что распространенность ХК в общей популяции составляет 0,1-3%. Так, популяционные исследования, выполненные в Германии, свидетельствуют о том, что ХК страдают около 1,3% населения, причем ее аллергическая форма встречается менее чем у 5% больных. Кроме того, если острой крапивницей чаще страдают дети и подростки, то хроническая форма заболевания более характерна для людей в возрасте 20-40 лет.

Традиционно выделяют острую и хроническую формы крапивницы. Диагноз острой крапивницы предполагает продолжительность заболевания менее шести недель. ХК характеризуется возникновением ежедневно (или почти ежедневно) на протяжении более шести недель зудящих волдырей.

Согласно новой номенклатуре аллергических болезней, предложенной Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (2001), крапивницу, обусловленную иммунологическими механизмами, обозначают термином «аллергическая крапивница», причем если заболевание вызвано IgE-антителами, то предлагается использовать термин «IgE-опосредованная крапивница». ХК следует рассматривать как неаллергическую, пока не будет доказано участие иммунологических механизмов.

Большую часть ХК составляет идиопатическая форма, этиология и патогенез которой недостаточно изучены. Учитывая полиэтиологичность ХК, приходится проводить большой объем обследования, направленный на поиск причины манифестации и поддержания этой болезни.

В настоящее время выделяют следующие формы ХК:

- хроническая идиопатическая крапивница (75-80%);
- крапивницы, вызванные физическими факторами (15-20%);
- другие формы крапивницы, в том числе и аллергическая (5%).

Крапивницы, вызванные физическими факторами

Причинами возникновения физических крапивниц являются: воздействие высоких и низких температур, солнечного света, давления, вибрации, контакт с водой, физические нагрузки. К физическим крапивницам относятся: холинергическая, холодовая, солнечная, аквагенная, вибрационная, замедленная крапивница, вызванная давлением, и дермографизм.

Аутоиммунная крапивница

В настоящее время активно внедряется относительно новая концепция, согласно которой ХК имеет аутоиммунную природу. Давно известна высокая распространенность аутоиммунного тиреоидита у больных ХК (преимущественно у женщин). По данным американских исследователей, функции щитовидной железы (увеличение или снижение Т3, ТТГ) нарушены у 19% пациентов ХК. Уровень антител к тиреоглобулину повышен у 8% больных ХК, уровень антител к тиреоидной пероксидазе — у 5%, а повышение уровня и тех, и других антител отмечено у 14% больных. В целом повышенный уровень антитиреоидных

антител встречается у 27% больных ХК.

В настоящее время установлено, что у 30-52% больных ХК определяются функциональные аутоантитела к высокоаффинному IgE-рецептору и к иммуноглобулинам класса IgE. При этом антитела к высокоаффинному IgE-рецептору являются причинным фактором ХК примерно у 25-40% больных, а анти-IgE-антитела — приблизительно у 5-10%. В сыворотке больных ХК аутоантитела к высокоаффинному IgE-рецептору путем связывания с рецептором активируют базофилы или тучные клетки, что приводит к гистаминолиберации и обуславливает клинические проявления крапивницы. Способность функциональных аутоантител активировать тучные клетки кожи и базофилы доказана в ходе экспериментов *in vivo* и *in vitro*. *In vivo* показано развитие волдыря и гиперемии вследствие внутрикожной инъекции аутологичной сыворотки, а *in vitro* — высвобождение гистамина из базофилов здоровых доноров под действием сыворотки больных хронической идиопатической крапивницы.

Эти факты легли в основу новой концепции, возникшей в последнее десятилетие, согласно которой у определенной категории больных ХК является аутоиммунным заболеванием. Есть все основания расценивать ХК, как аутоиммунный процесс, поскольку речь идет о крапивнице при системной красной волчанке, подагре, лимфомах кожи, полицитемии, макроглобулинемии, опухоли различной локализации.

Крапивница может быть самостоятельной нозологической формой, а может выступать и как симптом целого ряда заболеваний:

- инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые);
- паразитарные инвазии;
- эндокринная патология (сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, дисфункция яичников);
- сывороточная болезнь;
- аутоиммунные заболевания (коллагенозы);
- диспаротеинемии (синдром Шницлера);
- опухоли (ходжкинская лимфома, лейкозы, карцинома толстого кишечника, прямой кишки, легких, печени, легких и яичника);
- другие заболевания (саркоидоз, амилоидоз).

Дисбактериоз кишечника как одна из важных причин крапивницы оспаривается, однако исчезновение симптомов крапивницы после успешно проведенной коррекции дисбактериоза говорит само за себя. Хронические воспалительно-инфекционные процессы в органах пищеварения и гепатобилиарной системе рассматриваются как условия, способствующие накоплению в крови

и тканях биологически активных веществ без участия иммунопатологических механизмов, а роль основополагающих факторов отводится таким неинфекционным алергенам, как пищевые, медикаментозные, пыльцевые алергены и др. К провоцирующим крапивницу эндогенным факторам относят и различные соматические заболевания.

Если при тщательном исследовании состояния здоровья больного ХК клинически значимые патологические изменения не обнаруживаются, то крапивница является идиопатической, и тогда традиционная терапия во многих случаях не оказывается успешной.

Именно у больных хронической идиопатической крапивницей был выявлен аутоиммунный генез заболевания. Аллергические и аутоиммунные болезни относятся многими исследователями к одной группе заболеваний, обусловленных особенностями реагирования иммунной системы. При аллергии развиваются реакции гиперчувствительности к антигену при повторном контакте с ним, а аутоиммунные заболевания характеризуются срывом, потерей толерантности к собственным антигенам. На первый взгляд между этими реакциями нет ничего общего, но на самом деле эти реакции нередко являются звеньями патологического процесса, ведущего к развитию аутоиммунного синдрома.

Поскольку для аллергических реакций характерно повреждение тканей тех органов, через которые проникает алерген, вполне естественно, что они могут сопровождаться развитием аутоиммунных реакций. Близкими являются также сдвиги в иммунорегуляторном звене при аллергических и аутоиммунных реакциях: угнетение СД8, повышение активности СД4, увеличение иммунорегуляторного индекса, что способствует поликлональной активации В-клеток, продукции патогенных аутоантител и развитию аутоиммунных процессов, осложняющих течение аллергических болезней.

О близости аллергических и аутоиммунных процессов свидетельствуют также реакции на лекарственные средства поскольку вследствие системных реакций на медикаменты развиваются и аутоиммунные болезни.

Ключевое значение в патогенезе крапивницы принадлежит дегрануляции тучных клеток. Известно, что тучные клетки больных ХК обладают повышенной способностью к дегрануляции. Причем гиперреактивность тучных клеток кожи у больных ХК может рассматриваться как преходящий феномен, поскольку состояние тучных клеток возвращается к норме при ремиссии заболевания.



Т.В. Бездетко



Т.Ю. Химич

Механизмы активации тучных клеток

Активацию тучных клеток кожи при крапивнице могут вызывать иммунологические и неиммунологические факторы.

Иммунологические механизмы опосредуются специфическими рецепторами на мембране клеток. На поверхности тучных клеток представлены следующие специфические рецепторы, участвующие в активации мастоцитов: высокоаффинный рецептор к IgE-антителам, С3а и С5а-рецепторы, рецепторы к цитокинам и др. Активация тучных клеток через эти рецепторы влечет за собой немедленное высвобождение преформированных медиаторов тучных клеток («ранняя фаза» воспалительного ответа), что, в свою очередь, через несколько часов обуславливает привлечение различных клеток воспаления, включая эозинофилы, нейтрофилы и базофилы. Данный воспалительный ответ определяется как ответ «поздней фазы».

Вместе с тем активация тучных клеток кожи может происходить и без участия иммунологических механизмов. К неиммунологическим факторам активации тучных клеток относятся:

- нейропептиды (вещество Р, вазоактивный интестинальный полипептид, нейрокинины);
- гормоны (эстрогены, АКТГ, гастрин);
- лекарственные препараты (НПВП, кодеин, полимиксин В);
- физические воздействия (высокие, низкие температуры, давление и др.);
- яды животного происхождения;
- рентгеноконтрастные вещества.

Некоторые вещества (например, кодеин) вызывают дегрануляцию тучных клеток кожи, приводя к развитию крапивницы.

При острой крапивнице, как правило, доминируют иммунологические IgE-опосредованные механизмы активации тучных клеток. При ХК также возможны иммунологические механизмы активации тучных клеток (при аутоиммунной форме заболевания). Вместе с тем действие хорошо известных неспецифических триггеров ХК (эмоциональные стрессы, предменструальный период, алкоголь, лекарственные вещества, физические факторы и т.д.) реализуется посредством неиммунологической активации тучных клеток.

Активация тучных клеток кожи при крапивнице сопровождается высвобождением медиаторов из них и образованием волдырей. Фармакологические медиаторы, высвобождаемые из тучных клеток кожи, вызывают гиперемию, зуд, повышение проницаемости сосудов кожи, что обуславливает в конечном итоге формирование уртикарных высыпаний.

В патогенезе крапивницы основная роль принадлежит гистамину, который содержится в гранулах тучных клеток и секретируется в результате их дегрануляции. Гипотеза о центральной медиаторной роли гистамина при крапивнице подтверждается следующими клиническими и экспериментальными наблюдениями. Во-первых, при внутрикожном введении гистамина формируется кожная реакция, аналогичная высыпаниям, наблюдаемым при крапивнице. Во-вторых, при крапивнице усилена местная кожная гистаминолиберация. В конечном итоге клиническая эффективность антигистаминных препаратов у больных крапивницей также свидетельствует о патогенетической значимости гистамина.

Диагностика и поиск потенциальных причин развития ХК представляют немалую сложность для клинициста. Важность детального обследования больных ХК объясняется необходимостью исключить серьезные заболевания, симптомом которых может быть крапивница (например, гепатиты, лимфома, системная красная волчанка, опухоли прямой кишки, почек, желудочно-кишечного тракта и др.).

Протокол обследования больных ХК

Обязательные лабораторные исследования

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Обследование на предмет гепатитов В и С (HbsAg и антитела к HCV)
- RW

Дополнительные лабораторные исследования

- Ревмопробы
- Бактериологические исследования (фекалий, материала со слизистых ротоглотки и др.)
- Кoproооцистоскопия
- Выявление антител к антигенам паразитов

Инструментальные исследования

- УЗИ внутренних органов
- ЭГДС
- ЭКГ
- Рентгенологическое исследование органов грудной полости и придаточных пазух носа (по показаниям)

Консультации специалистов (по показаниям)

Дополнительное обследование по показаниям

- Аллергологическое обследование (кожные пробы с аллергенами)
- Вирусологическое обследование
- Выявление возбудителей инфекций

Дальнейшее обследование больных ХК определяется результатами первичного обследования больного. Специфические лабораторные тесты должны быть выбраны на основании диагностических гипотез: например, проведение радиоаллергосорбентного теста с латексом для выявления специфических IgE-антител к латексу у лаборанта, предъявляющего жалобы на симптомы ринита и крапивницы, возникающие во время работы. При увеличении скорости оседания эритроцитов и анамнестических

данных, свидетельствующих об артрите, может потребоваться определение антинуклеарных антител. У пожилых пациентов со снижением веса и лимфаденопатией необходимо исключить лимфому. Указания в анамнезе на содержание домашних животных или на путешествия в страны Азии и Африки, а также наличие эозинофилии периферической крови обуславливают целесообразность поиска паразитарной инвазии. При подозрении на гиперреактивность на пищевые добавки должны выполняться плацебо-контролируемые пероральные провокационные тесты с пищевыми добавками. Кроме того, необходимо помнить, что больным ХК, у которых высыпания сохраняются более 24 ч, показана биопсия кожи для исключения уртикарного васкулита.

По мнению Warren Neumann, скрининговое исследование уровня антитиреоидных антител (антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину) при ХК следует проводить у женщин и пациентов с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и патологий щитовидной железы.

Диагностика аутоиммунной ХК принципиально важна для последующего патогенетического лечения. Стандартизованная внутрикожная проба с аутологичной сывороткой рекомендуется в качестве скринингового метода диагностики аутоиммунной ХК. В настоящее время тест гистаминолиберации базофилов доноров под действием сыворотки больных ХК считается золотым стандартом для определения функциональных антител при аутоиммунной ХК.

Мы поставили перед собой задачу поиска простого, доступного и достаточно информативного скринингового метода для выявления признаков аутоиммунных реакций у больных с упорным течением ХК, генерализованных кожных медикаментозных реакций.

В качестве такого универсального органонеспецифического признака мы выбрали содержание антител (Ат) к ДНК — нативной, термоденатурированной, формализированной (4,6) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследовано также содержание общего IgE в сыворотке крови методом ИФА, ИЛ-6, ТНФ.

Обследовано 57 больных: 25 с ХК (1 группа), 22 с медикаментозными кожными реакциями (2 группа), у 10 больных отмечена лихорадка неясного генеза (3 группа). Среди обследованных преобладали женщины (1:3), средний возраст больных составил 43,7±3,6 года.

Больным предлагалось заполнить анкету, которая представлена ниже.

Анкета больного с острой и хронической рецидивирующей крапивницей и отеками Квинке

- 1) Время начала симптомов (год(ы), месяцы, недели, дни)?
- 2) Частота и продолжительность симптомов?
- 3) Циркадные ритмы симптомов (в ночное время, в вечернее время, в утренние часы и т.д.)?
- 4) Форма, размер и распространение высыпаний?

(Если на момент консультации у вас нет высыпаний, можно сфотографировать элементы сыпи на цифровой фотоаппарат, например, мобильного телефона.)

- 5) Наличие отеков Квинке?
- 6) Субъективные ощущения высыпаний: боль, зуд?

7) Семейный анамнез аллергических заболеваний, крапивницы у кровных родственников?

8) Наличие лекарственной, пищевой, сезонной аллергии, очагов хронической инфекции, хронических заболеваний внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, эндокринных и гинекологических заболеваний) и др.?

9) Влияние физических факторов или физической нагрузки?

10) Применение НПВП, инъекций, вакцинаций, гормональных препаратов, слабительных, ректальных свечей, ушных и глазных капель и др.?

11) Влияние пищевых продуктов?

12) Курение?

13) Характер работы, наличие профессиональных вредностей?

14) Ваше хобби?

15) Изменение симптомов в выходные дни, в отпуске и зарубежных поездках?

16) Наличие хирургических имплантатов?

17) Анамнез реакций на укусы насекомых?

18) Влияние менструального цикла?

19) Эффективность противоаллергических препаратов?

20) Влияние стресса?

21) Влияние крапивницы на качество жизни?

В первой группе причины развития ХК установить не удалось; у 13 больных отмечены очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, хронический гайморит, кариес). Продолжительность болезни колебалась от 1,5 до 12 лет, в среднем составляла 6,6±0,4 года. Обострение болезни отмечалось с частотой 2-3 раза в год, высыпания персистируют в течение 10-15 дней, в отдельных случаях до 30 дней, сопровождаются чувством жжения, умеренно выраженным зудом, у 11 больных развился ангионевротический отек.

Во 2-й группе (22 пациента) высыпания на коже появились на фоне лечения антибиотиками пенициллинового ряда (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат) — у 9, в процессе лечения цефалоспоринов — у 3, при лечении нитрофуранами — у 4 больных. Прием витаминов группы В вызвал аллергический дерматит у 6 пациентов. У 5 больных констатирована мультиформная эритема, у 3 — эритродермия, у 11 — макуло-папулезная экзантема, у 2 — эксфолиативный дерматит. У 4 лиц отмечалась фиксированная лекарственная сыпь. У 4 обследованных констатированы перекрестные аллергические реакции (ампициллин и цефалоспорины).

В 3-ю группу вошли 10 больных, которых направили в аллергологическое отделение ОКБ для уточнения причины лихорадки. У всех больных температура тела повышалась в вечернее время до 38-39°C, не сопровождалась ознобом, потливостью; состояние больных оставалось удовлетворительным.

Больных всех трех групп подвергли тщательному клиническому обследованию, включая ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, сердца, исследование функции печени, почек, ТЗ, Т4, ТТГ, консультации дерматолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, гинеколога, уролога и т.д.

У больных 3-й группы (лихорадка неясного генеза) признаков патологии внутренних органов не выявили. В 1-й и во 2-й группе констатированы аутоиммунный тиреоидит (30 и 12,5% соответственно) хронический гастрит 65,3 и 42,3% соответственно), хронический

персистирующий гепатит (31,5 и 26,8% соответственно). Отмечены артралгии у 65% больных 1-й группы и у 40% больных 2-й группы, миалгии — у 45% больных 1-й группы и у 38% больных 2-й группы, субфебрильная лихорадка — у 43% больных 1-й группы и у 31% больных 2-й группы, нормохромная анемия — у 10% больных 1-й группы и у 9,3% больных 2-й группы.

У 89% больных ХК, у 66% пациентов с медикаментозными кожными реакциями и у 6 из 8 больных лихорадкой неясного генеза обнаружено повышение титра антител к нативной и термоденатурированной ДНК, достоверное по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

У больных ХК содержание Ат к нативной ДНК составило 3,65±0,13 ед. опт. пл., к термоденатурированной ДНК — 3,98±0,18 ед. опт. пл. (p<0,05 по сравнению с контрольной группой). А содержание Ат к формализированной ДНК составило 1,24±0,16 ед. опт. пл. (p>0,1).

У больных медикаментозной аллергией эти показатели составили соответственно 3,1±0,12 ед. опт. пл. и 3,68±0,13 ед. опт. пл. (p<0,05) и 1,35±0,11 ед. опт. пл. (p>0,1).

В 3-й группе обследованных (лихорадка неясного генеза) содержание Ат к нативной ДНК составило 3,38±0,11 ед. опт. пл., Ат к термоденатурированной ДНК 3,85±0,15 ед. опт. пл. (p<0,05), Ат к формализированной ДНК 1,75±0,09 ед. опт. пл. (p>0,1).

Уровень общего IgE превышал показатели контроля только во 2-й группе обследованных и составлял 110,3±11,8 МЕ/мл.

У 5 больных ХК и 3 медикаментозной аллергией проведена биопсия кожи. Обнаружены признаки васкулита: периваскулярный склероз, инфильтрация лимфоцитами, моноцитами, отеком.

В комплекс терапии больных с высоким уровнем антител к ДНК включались системные кортикостероиды (преднизолон в дозе 30 мг с постепенным снижением), плазмаферез 3-4 сеанса, отмечен положительный терапевтический эффект, особенно у больных с медикаментозными кожными реакциями и лихорадкой — кожные проявления уменьшались, вплоть до полного исчезновения, температура тела у больных с лихорадкой нормализовалась. При повторном исследовании антител к ДНК через 3 мес после проведенного лечения намечена тенденция к их снижению — Ат к термоденатурированной ДНК составляли 2,85 ед. опт. пл., Ат к нативной ДНК — 3,02 ед. опт. пл. Через 6 мес после проведенного лечения отмечалось дальнейшее снижение этих показателей, однако не достигающее нормальных величин: Ат к термоденатурированной ДНК составляли 2,34 ед. опт. пл., к нативной ДНК — 2,15 ед. опт. пл., уровень IgE у всех больных находился в пределах нормальных значений.

Таким образом, повышение уровня антител к нативной и термоденатурированной ДНК может рассматриваться как один из маркеров аутоиммунного синдрома при ХК и медикаментозном дерматите и использоваться в качестве критерия для выбора корригирующей патогенетической терапии и мониторинга за ее эффективностью.

Список литературы находится в редакции.

37