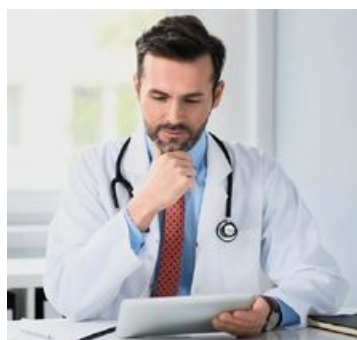


Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения

Д. М. Скандер, А. С. Алленова, П. В. Колхир

Хроническая крапивница — заболевание кожи, характеризующееся появлением рецидивирующих волдырей и/или ангиоотечек в течение > 6 недель и значительным снижением качества жизни пациентов. Хроническую крапивницу классифицируют как спонтанную и индуцированную (ХИНК). Симптомы последней вызывает действие на кожу внешних, в первую очередь физических, факторов: холод, тепло, вода, давление, механическое раздражение и др. Таким образом, существует несколько подтипов ХИНК: холодовая и тепловая крапивницы, замедленная крапивница вследствие давления, симптоматический дермографизм (дермографическая или механическая крапивница), аквагенная крапивница, солнечная крапивница, вибрационный ангиоотек, холинергическая и контактная крапивницы. Известно, что хронической крапивницей страдает 0,5–1% людей в общей популяции, при этом на долю ХИНК приходится 6–30% всех случаев. Silpa-Archa и соавт. выявили, что наиболее распространенными видами индуцированной крапивницы являются дермографическая крапивница (40,7%), холодовая крапивница (23,3%) и замедленная крапивница вследствие давления (12,8%), а наиболее редкими — холинергическая (5–7%), солнечная (4,7%) и аквагенная (1,2%) крапивницы. При этом у 13,9% людей ХИНК протекает вместе с хронической спонтанной крапивницей.



Исключение контакта кожи с причинным фактором является эффективным видом профилактики симптомов ХИНК. Например, к ремиссии холодовой крапивницы может привести прекращение взаимодействия кожи с холодной водой. Тем не менее у части больных исключение триггеров не приводит к полному исчезновению симптомов и нормализации качества жизни и им требуется медикаментозное лечение. Международный согласительный документ по крапивнице, пересмотренный в конце 2016 г., предлагает 4-ступенчатый подход к терапии ХИНК (рис.). Препаратами первой линии являются неседативные H1-антигистаминные препараты (АГП) 2-го поколения в стандартных суточных дозах (обычно 1 таблетка в сутки). При сохранении симптомов через 2–4 недели лечения или ранее, если симптомы значительно выражены, возможно увеличение дозы АГП 2-го поколения до 4 раз. К

терапии третьей линии относится омализумаб, моноклональные анти-IgE антитела, к четвертой — циклоспорин А. Один из этих препаратов добавляется к АГП в случае недостаточной эффективности последних в течение 2–6 недель или ранее, если симптомы непереносимы. При этом и омализумаб, и циклоспорин, а также увеличение дозы АГП используются «off label» для лечения ХИНК, т. е. требуют информированного согласия пациента и согласования консилиума. Симптоматическое лечение ХИНК направлено на тучные клетки, ключевое звено патогенеза крапивницы. При этом ингибируется активация тучных клеток (например, омализумаб, циклоспорин) или блокируется действие медиаторов тучных клеток (например, АГП, монтелукаст).

В данном обзоре мы рассматриваем существующие научные доказательства эффективности каждого из перечисленных видов лечения, а также альтернативную терапию ХИНК.

Антигистаминные препараты

АГП 2-го поколения являются средством первого выбора для терапии любого вида хронической крапивницы и ХИНК, в частности, согласно клиническим рекомендациям Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European academy of allergy and clinical immunology, EAACI), Глобальной сети по аллергии и астме (GA2LEN), Европейского дерматологического форума (EDF) и Всемирной организации по аллергии (World allergy organization, WAO) и рекомендациям Американской академии по аллергии, астме и иммунологии (American academy of allergy asthma and immunology, AAAAI). Американский согласительный документ допускает применение АГП 1-го поколения на ночь, если пациента беспокоит выраженный ночной зуд и бессонница. При этом нужно учитывать возможные побочные эффекты, например седативный.

Увеличение дозы АГП 2-го поколения находится на второй ступени алгоритма (рис.), несмотря на то, что для некоторых форм ХИНК опубликованные доказательства эффективности такого лечения пока отсутствуют (табл.). Прием АГП в высоких дозах считается более безопасным, чем применение стероидных гормонов или некоторых других видов лечения, и позволяет снизить частоту их назначения. Седативный эффект нехарактерен для АГП 2-го поколения, хотя у части больных может появляться на высоких дозах.

Таким образом, с одной стороны, АГП 2-го поколения являются безопасным и доступным видом лечения, а с другой — требуют ежедневного применения, эффект исчезает после их отмены, и они эффективны даже в высоких дозах у < 50% пациентов.

Уровни доказательств эффективности* лечения различных видов хронической индуцированной крапивницы (модифицировано из Magerl и соавт. и Maurer и соавт.)								Таблица
	Дермографическая крапивница	Холодовая крапивница	Тепловая крапивница	Крапивница вследствие длительного давления	Солнечная крапивница	Вибрационный ангиоотек	Холинергическая крапивница	Аквагенная крапивница
АГП 2-го поколения в стандартных дозах	A	A	C	B	A	C	A	C
АГП 2-го поколения в высоких дозах	0	A		0			0	
Омализумаб	B	B	C	B	C	0	B	0
Циклоспорин	B				C			
Фототерапия, фотохимиотерапия	B							C
Индукция толерантности		B			B		B	
Антибиотики		B						
Анакинра		C						
Анти-ФНО		C		C				
АГП + монтелукаст				A				
Далсон				B				
Сульфасалазин				B				
Теофиллин				C				
Внутривенный иммуноглобулин					B			
Афамеланотид [‡]					B			
Бутилскополамин [‡]							C	
Метантелмина бромид [‡]							C	
Пропранолол + АГП + монтелукаст							C	
Инъекции ботулотоксина							C	
Даназол							A	

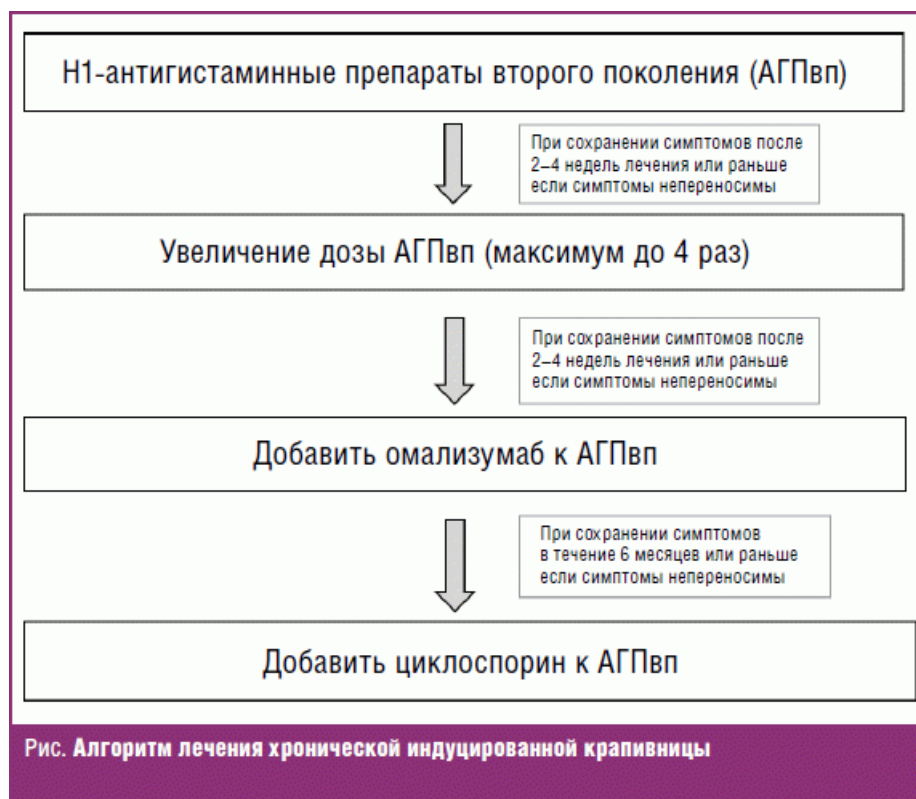
Примечание. * Уровни доказательств эффективности: A (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), B (серии случаев > 5 пациентов), C (серии случаев ≤ 5 пациентов) и 0 (нет опубликованных доказательств). АГП — антигистаминные препараты; ФНО — фактор некроза опухоли.
[‡] Препараты в РФ не зарегистрированы.

Омализумаб

Механизмом действия омализумаба является связывание с IgE и уменьшение свободного IgE в сыворотке крови, за счет чего снижается плотность высокоаффинных FcεRI-рецепторов на тучных клетках и базофилах. В настоящее время омализумаб одобрен для применения у пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой, не контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами, и у пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Использование препарата у больных ХИНК возможно «off label» или при сочетании ХИНК с идиопатической крапивницей. Рекомендуемая доза препарата у пациентов старше 12 лет составляет 300 мг подкожно каждые 4 недели.

Омализумаб оказался эффективен и безопасен для лечения большинства видов ХИНК в качестве терапии третьего выбора (рис., табл.). Наиболее существенные доказательства эффективности описаны для дермографической, холодовой и солнечной крапивниц. Для большинства случаев характерно быстрое начало действия, т. е. ранний контроль симптомов, иногда в течение 24 часов. Частота побочных эффектов низка, в т. ч. у детей.

Таким образом, омализумаб является удобным, высокоэффективным и безопасным видом лечения у больных ХИНК, устойчивой к лечению АГП. Тем не менее высокая стоимость пока ограничивает его широкое применение в России.



Циклоспорин

Иммуносупрессивный эффект циклоспорина основан на ингибировании клеточно-опосредованных иммунных реакций путем регуляции Т-клеточно-зависимого образования антител В-лимфоцитами, а также на ингибировании IgE-индуцированного высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток и гранулярных протеинов из эозинофилов.

Данные литературы по применению циклоспорина при ХИНК немногочисленны и отчасти противоречивы. Наиболее изучена эффективность препарата при дермографической и солнечной крапивницах. Например, Toda и соавт. (2011) приводят данные о шести случаях применения циклоспорина у пациентов с АГП-резистентной дермографической крапивницей. В четырех из этих случаев эффект был положительный, хотя полная ремиссия была отмечена только у одного больного. Препарат назначался на 8, 21, 16 и 32 месяца. В то же время ряд авторов указывает на недостаточный эффект или отсутствие эффекта при использовании циклоспорина. В частности, Nurabielle и коллеги (2015) не увидели положительного эффекта от назначения препарата у 82% из 11 пациентов с солнечной крапивницей при назначении его в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 14 недель. У остальных пациентов (3 из 11) был отмечен лишь частичный эффект, хотя у одного из них повышение дозы до 5 мг/кг/сут привело к полной клинической ремиссии.

Нежелательные реакции при лечении циклоспорином наблюдаются у 45–75% пациентов, однако тяжелые реакции, требующие отмены препарата, — только у 9% больных. Seth и Khan подчеркивают важность регулярного клинического мониторинга (биохимический анализ крови и другие исследования), позволяющего оптимизировать лечение циклоспорином и предупредить развитие побочных эффектов.

Таким образом, циклоспорин может оказаться эффективным средством лечения некоторых видов ХИНК, но его применение ограничено возможными побочными эффектами, хотя соотношение риск/польза лучше по сравнению с длительным курсом глюкокортикостероидов.

Другие виды лечения

В случае неэффективности уже рассмотренных видов лечения отдельным больным тяжелой крапивницей следует подбирать альтернативное лечение (табл.). Стероидные гормоны, в частности преднизолон, высокоэффективны для лечения различных видов крапивницы, но их не рекомендуется применять длительным курсом в качестве базисной терапии ХИНК из-за вероятности развития серьезных побочных эффектов. Тем не менее препараты из этой группы могут быть показаны коротким курсом при обострении крапивницы.

Дапсон является антибактериальным сульфаниламидным препаратом, который одобрен для применения при герпетическом дерматите Дюринга, лепре, малярии и пневмоцистной пневмонии. Однако дапсон может быть эффективен при крапивнице, замедленной вследствие давления. Недостатком данного метода терапии является возможное развитие побочных эффектов, таких как анемия и периферическая нейропатия.

Эффективность фотолечения, включая ПУВА-терапию, отмечена у некоторых пациентов с дермографической и аквагенной крапивницей, анти-ФНО — у больных холодовой крапивницей и крапивницей, замедленной от давления, даназола — при холинергической ХИНК. Плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин были эффективны для лечения солнечной крапивницы.

Некоторым пациентам с солнечной, холодовой и генерализованной тепловой крапивницей возможно проведение десенсибилизации (индукция толерантности). Процедура заключается в повторяющемся воздействии причинного стимула на кожу пациента до достижения полной рефрактерности. Например, у пациентов с холодовой крапивницей индукция толерантности осуществляется с помощью ванн, наполненных холодной водой. При этом температура начальной ванны должна быть значительно выше, чем ранее определяемая пороговая температура, переносимая индивидуумом, а затем в течение нескольких дней температуру стимула постепенно снижают. После этого пациент ежедневно принимает дома холодные ванны/душ для поддержания холодоустойчивости. Предполагают, что возможным механизмом действия индукции толерантности является постепенная дезактивация метаболических процессов в тучных клетках, путем повторного воздействия холода, или истощение еще неизвестного антигена кожи, который образуется после воздействия холода и ответственен за дегрануляцию тучных клеток. Индукция толерантности может применяться как самостоятельный метод лечения, так и в дополнение к другим видам терапии. Однако эффект от данного вида лечения исчезает при прекращении действия стимула, что требует приверженности пациента к лечению, что не всегда осуществимо ввиду дискомфорта, вызываемого субъективными ощущениями. При проведении этого метода следует строго следовать протоколу лечения, чтобы снизить вероятность побочных эффектов, включая анафилаксию.

Заключение

Несмотря на то, что ХИНК склонна к длительному хроническому течению, у части больных возникает спонтанная ремиссия. Медикаментозное лечение назначается при невозможности полностью исключить причинный фактор и/или если крапивница приводит к выраженному снижению качества жизни. Препаратами выбора для терапии ХИНК являются антигистаминные препараты 2-го поколения. При необходимости возможно увеличение их дозы или добавление омализумаба или циклоспорина. Альтернативное лечение (например, индукция толерантности, фототерапия и др.) следует применять только у тщательно отобранных больных, у которых основное лечение оказалось неэффективным.

Литература

1. Zuberbier T. et al. The EAACI/GA (2)LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update // *Allergy*. 2018.
2. Magerl M. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. 71 (6): p. 780–802.
3. Dressler C. et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options // *J Allergy Clin Immunol*. 2018.
4. Maurer M. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA (2)LEN task force report // *Allergy*. 2011. 66 (3): p. 317–330.
5. Trevisonno J. et al. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2015. 127 (6): p. 565–570.
6. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. 25 (10): p. 1194–1199.
7. Bernstein J. A. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. 133 (5): p. 1270–1277.
8. Kocaturk E. et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study // *J Dermatol Sci*. 2017. 87 (1): p. 60–69.
9. Staevska M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. 125 (3): p. 676–682.
10. Chang T. W. et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 135 (2): p. 337–342.
11. Maurer M. et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. 141 (2): p. 638–649.
12. Hurabielle C. et al. No major effect of cyclosporin A in patients with severe solar urticaria: a french retrospective case series // *Acta Derm Venereol*. 2015. 95 (8): p. 1030–1031.
13. Toda S. et al. Six cases of antihistamine-resistant dermatographic urticaria treated with oral ciclosporin // *Allergol Int*. 2011. 60 (4): p. 547–550.
14. Seth S., Khan D. A. The Comparative Safety of Multiple Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria Patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. 5 (1): p. 165–170 e2.
15. Vestergaard C. et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion // *Eur J Dermatol*. 2017. 27 (1): p. 10–19.
16. Zuberbier T. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. 69 (7): p. 868–887.

17. *Leenutaphong V. et al.* Plasmapheresis in solar urticaria. *Dermatologica*, 1991. 182 (1): p. 35–8.
 18. *Aubin, F. et al.*, Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study // *J Am Acad Dermatol*. 2014. 71 (5): p. 948–953 e1.
 19. *Ramsay C. A.* Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light // *Arch Dermatol*. 1977. 113 (9): p. 1222–1225.
 20. *Black A. K., Sibbald R. G., Greaves M. W.* Cold urticaria treated by induction of tolerance // *Lancet*. 1979. 2 (8149): p. 964.
 21. *Leigh I. M., Ramsay C. A.* Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat // *Br J Dermatol*. 1975. 92 (2): p. 191–194.
 22. *Keahey T. M., Indrisano J., Kaliner M. A.* A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1988. 82 (2): p. 256–261.
-

Д. М. Скандер

А. С. Алленова

П. В. Колхир¹, доктор медицинских наук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: pavel.kolkhir@yandex.ru

Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения/ Д. М. Скандер, А. С. Алленова, П. В. Колхир

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2018; Номера страниц в выпуске: 68-71

Теги: кожа, заболевания, волдыри, ангиоотек
