

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

А. В. Пономарева^{1,3}, Ю. В. Пономарева¹, В. И. Петров¹, О. В. Разваляева²

¹ Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,

² кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ;

³ ГБУ Волгоградский научный медицинский центр,
лаборатория клинической фармакологии

Крапивница это группа заболеваний, характеризующихся зудящими, эритематозными волдырями и ангиоотекотом. Отличительной чертой крапивницы является то, что отдельные кожные элементы быстро исчезают, обычно меньше, чем за 4 часа. В клинической практике важно установить, продолжают ли высыпания менее или более 24 часов, так как это увеличивает вероятность уртикарного васкулита. Крапивница классифицируется на острую и хроническую. Хроническая крапивница (ХК) характеризуется появлением волдырей и/или ангиоотечек в период от 6 недель и более вследствие известных и неизвестных причин. ХК можно разделить на два подтипа, а именно – хроническая спонтанная крапивница (также называемая хронической идиопатической крапивницей) и хроническая индуцируемая крапивница (также называемая физической крапивницей) [3, 6, 9]. ХК в какой-то момент жизни затрагивает до 1,8 % взрослого и 0,1–3 % детского населения в целом в мире [4]. В среднем продолжительность заболевания составляет 3–5 лет. У 50 % из тех, кто перенес заболевание, может вновь возникнуть обострение даже после длительной ремиссии. Женщины болеют крапивницей чаще мужчин, дети – чаще взрослых. У взрослых преобладает хроническая форма заболевания.

Крапивница относится к заболеваниям, значительно снижающим качество жизни пациентов, так как она изначально имеет острую форму и может поражать большие участки кожи [8]. Основными принципами терапии являются устранение причин и элиминация триггеров, а также симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов [2]. Большинство лиц с ХК не имеют идентифицируемых триггеров, что делает 100 % предотвращение их влияния достаточно

сложным, а ее лечение остается в основном симптоматическим. Терапия ХК осуществляется согласно постоянно обновляющимся международным и национальным клиническим рекомендациям, в которых, в соответствии с принципами доказательной медицины, освещаются вопросы классификации, диагностики и лечения крапивницы и ангиоотека. (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, 2018; Данилычева И. В., Ильина Н. И., Лусс Л. В., Феденко Е. С., Шульженко А. Е. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница, 2018). Фармакотерапия включает поэтапный подход.

Шаг 1. Терапия первой линии включает монотерапию неседативными H1-антигистаминными препаратами второго поколения (H1-Ag) из-за их безопасности и эффективности [2, 9]. Они предпочтительны по сравнению с антигистаминными препаратами первого поколения, которые имеют неблагоприятные седативные и антихолинергические реакции. Практически все АГ первого поколения, помимо антагонистического действия по отношению к H1-рецепторам, блокируют и другие рецепторы, в частности, мускариновые, серотониновые (пиперадины – перитол), допаминовые (фенотиазины – пипольфен), что приводит к развитию ряда побочных эффектов. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами являются седация, сонливость, головокружение вследствие проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер и связыванием там гистаминовых рецепторов [6]. Гистамин является важным медиатором в ткани головного мозга, где участвует в регуляции цикла сна и бодрствования, общемозговой активности, психических функций и аппетита. Седативные АГ (за исключением доксиламина) угнетают REM (rapid eye movement) фазу сна, после чего вызы-

вают выраженный синдром отмены REM-фазы – повышение ее количества и интенсивности. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). Это приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивной функции. При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти [9].

При выборе режима дозирования антигистаминных препаратов необходимо помнить, что они блокируют действие гистамина на H1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. H1-АГ наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции предупреждают выброс новых порций гистамина и, соответственно, принимать их рекомендуется в минимально необходимой дозе регулярно, а не по потребности [3, 9].

Примерами H1-антигистаминных препаратов второго поколения являются: эбастин – 10–20 мг в сутки (существует сублингвальная быстродиспергируемая форма); дезлоратадин – 5 мг в сутки; левоцетиризин – 5 мг в сутки; лоратадин – 10 мг в сутки; фексофенадин – 120–180 мг в сутки; цетиризин – 10 мг в сутки; рупатадин – 10 мг в сутки; биластин – 20 мг в сутки.

Что касается педиатрической практики, то детям в возрасте до 6 месяцев, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению H1-АГ II поколения, кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 месяца до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).

Шаг 2. Для тех пациентов, чьи симптомы не поддаются адекватному контролю в течение двух-четырех недель (или ранее, если симптомы непереносимы), может потребоваться переход на терапию второй линии. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям взрослым пациентам возможно повышение дозы H1-АГ второго поколения до четырехкратной, предлагается увеличивать дозу одного,

а не комбинировать разные H1-антигистаминные препараты [3, 9]. При этом необходимо помнить, что в РФ повышение дозы H1-АГ второго поколения не зарегистрировано (за исключением фексофенадина – в 1,5 раза (с возраста 12 лет и для взрослых) и эбастина – в 2 раза (с возраста 12 лет и для взрослых)).

Для лечения детей с ХК на этом этапе предлагается использовать терапию первой линии и увеличение дозы H1-антигистаминных препаратов второго поколения с учетом возраста и массы тела, также не рекомендовано одновременное применение нескольких H1-АГ. Необходимо помнить, что в РФ практика увеличения дозы H1-антигистаминных препаратов (за исключением фексофенадина и эбастина с 12 лет) для лечения детей не распространена (off label).

Шаг 3. В соответствии с клиническими рекомендациями [3, 9], при хронической спонтанной (идиопатической) крапивнице в случае, если симптомы сохраняются более 2–4 недель на фоне лечения H1-АГ II в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), у лиц старше 12 лет рекомендуется добавить омализумаб к терапии H1-АГ второго поколения. Являясь гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, омализумаб селективно связывается с иммуноглобулином E (IgE) и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором [7]. У некоторых пациентов с ХСК из сыворотки крови были выделены аутоиммунные антитела к IgE и FcεRI-рецептору. Данные антитела способны к активации базофилов или тучных клеток, что приводит к высвобождению гистамина. В свою очередь, одна из гипотез механизма действия омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей заключается в снижении количества свободного IgE в крови, а затем и в коже. В результате уменьшается передача сигнала посредством FcεRI-рецепторов и, следовательно, подавляется активация клеток, участвующих в воспалительной реакции. И, таким образом, частота возникновения и выраженность симптомов ХСК снижается. Кроме того, считается, что снижение уровня циркулирующего IgE приводит к быстрой неспецифической десенсибилизации тучных клеток, содержащихся в коже, а FcεRI-рецепторы посредством обрат-

ной отрицательной связи поддерживают данную реакцию [5].

Шаг 4. Терапия четвертой линии. В ряде случаев, когда не удается достигнуть адекватного контроля симптомов на фоне терапии H1-АГ и омализумабом (в течение 6 месяцев или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствии омализумаба) рекомендуется добавить циклоспорин А [1].

Циклоспорин А относится к селективным иммунодепрессантам, характеризуется средним профилем безопасности, хорошей эффективностью [1].

Назначение препарата требует постоянного контроля функции печени, почек, артериального давления и не рекомендуется длительная терапия циклоспорином А (более 3 месяцев).

По достижении контроля над симптомами заболевания, рекомендуется «step-down»-терапия (переход на предыдущую ступень лечения). Кроме этого, в случае, если ХК можно контролировать только с помощью H1-антигистаминных второго поколения, рекомендуется их периодически отменять для выявления спонтанной ремиссии заболевания [9].

Лечение ХСК проводят до наступления спонтанной ремиссии.

Применение системных глюкокортико-стероидов (ГКС). Для лечения тяжелого обострения крапивницы на любом этапе лечения возможно проведение короткого курса (!) системных ГКС, при этом постепенной отмены данной терапии не требуется [3, 4, 6, 9].

Средняя доза преднизолона для взрослого составляет 1 мг/кг в сутки, для детей – 1–2 мг/кг в сутки (не более 50 мг/сут.), обычно длительностью 3–7 суток.

Заключение

ХСК является клиническим диагнозом, основанным на эпизодическом появлении характерных повреждений кожи в виде уртикарий, с наличием или без ангиоотека, длительностью 6 недель и более. В большинстве случаев определить конкретную причину заболевания не удается. Примерно у $\frac{2}{3}$ пациентов с ХК в течение 5 лет наступает спонтанное разрешение заболевания. Однако у некоторых симптомы могут сохраняться в течение многих лет, ухудшая качество жизни пациентов. Лечение ХСК является, прежде всего, симптоматическим и включает в себя в основном использование H1-антигистаминных препаратов второго поколения или, в случае их неэффективности, терапия генно-инженерными препаратами (омализумаб).

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая эффективность циклоспорина при хронической идиопатической крапивнице у взрослых / В. И. Петров [и др.]. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 248 – 252.
2. Некрасова, Е. Е. Рациональная фармакотерапия хронической крапивницы / Е. Е. Некрасова, А. В. Пономарева, Т. Г. Федоскова. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 69 – 74
3. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница (обновление 2018 г) / И. В. Данилычева [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский Аллергологический Журнал. – 2018. – № 5. – С. 47 – 62.
4. Chronic spontaneous urticaria in children – a systematic review on interventions and comorbidities / H. Cornillier [et al.]. – Direct text // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 29. – P. 303 – 310.
5. Effect of omalizumab on blood basophil counts in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticarial / S. S. Saini [et al.]. – Direct text // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – P. 958 – 961.
6. Greaves, M. Chronic urticarial / M. Greaves. – Direct text // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – P. 664 – 672.
7. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria / M Maurer [et al.]. – Direct text // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 924 – 935.
8. Stress, itch and quality of life in chronic urticaria females / A. Ograczyk-Piotrowska [et al.]. – Direct text // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2018. – Vol. 35. – P. 156 – 160.
9. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial / T. Zuberbier [et al.]. – Direct text // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1393 – 1414.