

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ
С КУРСОМ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ПРОФПАТОЛОГИИ

Л.В. Маслова

КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Минск БелМАПО
2016

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ
С КУРСОМ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ПРОФПАТОЛОГИИ

Л.В. МАСЛОВА

КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 616.514+616-009.863 (075.9)

ББК 55.83я73

М 32

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 09.09. 2016

Автор:

профессор кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и
профпатологии БелМАПО, доктор медицинских наук *Л.В. Маслова*

Рецензенты:

1-я кафедра внутренних болезней БГМУ
заведующий лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии
РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, к.м.н. Гончаров А.Е.

Маслова Л.В.

М 32

Крапивница и ангионевротический отек: учеб.-метод. пособие
/Л.В. Маслова. - Минск: БелМАПО, 2016. – 50с.

ISBN 978-985-584-074-0

Крапивница, отеки Квинке являются одной из сложнейших проблем в клинической медицине. Хотя бы один раз в жизни крапивницу переносят 15-25% населения. Острая крапивница прогрессирует в хроническую, примерно, в 10% случаев. Хроническая крапивница сочетается у 50% больных с отеком Квинке, который может привести к летальному исходу больного. В учебном пособии представлены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических формах крапивницы, ангионевротических отеков, излагаются подходы к диагностике, лечению и профилактике данной патологии.

Предназначено для врачей терапевтического профиля.

УДК 616.514+616-009.863 (075.9)

ББК 55.83я73

ISBN 978-985-584-074-0

© Маслова Л.В., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Содержание

Перечень сокращений	4
Введение	5
1. Определение	5
2. Историческая справка	6
3. Эпидемиология	7
4. Этиология	8
5. Патогенез	10
6. Классификация	14
7. Диагностика	16
8. Гистология	20
9. Клиника	21
10. Характеристика основных видов крапивницы	23
11. Лечение крапивницы	26
12.Ангиоотек	33
13. Дифференциальный диагноз	42
14. Лечение НАО	42
15. Профилактика НАО	45
Заключение	48
Литература	49

Перечень сокращений

АО - ангионевротический отек

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ИЛ – интерлейкин

ЛТ – лейкотриены

МЕР – основной белок эозинофилов

НАО – наследственный ангионевротический отек

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПАО – приобретенный ангионевротический отек

ФАТ – фактор активации тромбоцитов

C1-INH – C1-ингибитор

Ig - иммуноглобулин

GA²LEN – the Global Allergy and Asthma European Network

MASP – mannose-binding lectin-associated serine protease

Pd – плазменные дериваты

Введение

Крапивница и ангионевротические отеки являются одной из сложнейших проблем современной аллергологии. Это связано с высокой распространенностью данной патологии (острая крапивница – 25% населения, хроническая крапивница – до 5% населения, сочетание крапивницы и отека Квинке – 49% больных, только отек Квинке – у 11% больных), с заболеваемостью преимущественно в трудоспособном возрасте, с высокой частотой идиопатических форм (при острой крапивнице – 50%, при хронической – 80-95%), выраженным снижением качества жизни больных и частой безуспешностью диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии.

1. Определение

Крапивница – это заболевание, характеризующееся развитием волдырей, ангиоотека или того и другого. Крапивницу необходимо дифференцировать от других состояний, когда волдыри, ангиоотек или то и другое проявляются как симптом, например, при анафилаксии, аутоиммунных синдромах или наследственном ангиоотеке (брадикинин-опосредованном ангиоотеке).

Клиническое проявление

Крапивница характеризуется внезапным появлением волдырей, ангиоотека или того и другого.

Волдырь характеризуется тремя типичными признаками:

1. Характеризуется центральным отеком различного размера, почти всегда окруженным рефлекторной эритемой.
2. Ассоциирован с зудом или иногда с чувством жжения.
3. Имеет мимолетный характер, кожа возвращается к своему нормальному состоянию обычно в течение 1 – 24 ч.

Ангиоотек характеризуется:

1. Внезапный выраженный эритематозный или цвета кожи отек нижних слоев дермы и подкожной клетчатки с частым вовлечением слизистых.
2. Иногда боль преобладает над зудом и частое вовлечение слизистых. Разрешение отека более медленное в сравнении с волдырями и может занимать до 72ч.

2. Историческая справка

Одно из первых описаний крапивницы принадлежит Гиппократу (4 век до н.э.), описавшему контактную крапивницу при ожоге крапивой и отметившему уртикарные высыпания у больных с патологией желудочно-кишечного тракта. Первое описание отека относится к 1576г. и принадлежит Marcello Donati. Впервые термин «крапивница» ввел Willam Cullen в 1769г., а «ангионевротический отек» – Henrich Quincke в 1882г.

В 1879г. – открытие тучных клеток (Paul Enrlich).

В 1910г. изучена физиологическая роль гистамина (Dale).

В 1927г. описана кожная реакция на внутрикожное введение гистамина – Tomas Lewis («триада Льюиса»).

В 1993г. Malcolm Greaves впервые описал аутоиммунную форму хронической крапивницы.

Важны следующие этапы изучения наследственного и приобретенного комплемент-зависимых отеков. Первое описание наследственного ангионевротического отека принадлежит W.Osler (1882г.). В 1963г. Donaldson и Evans выявили биохимические изменения в системе комплемента (дефицит ингибитора с1-эстеразы) при комплемент-зависимых отеках. В 1972г. Caldwell впервые описал взаимосвязь дефицита ингибитора с1-эстеразы с лимфопролиферативными заболеваниями (вариант 1 ПАО), а в 1987г. Alsenz, Bork и Loos – IgG1-антитела к ингибитору с1-эстеразы (вариант 2 ПАО).

3. Эпидемиология

Крапивница является распространенным заболеванием: от 15 до 25% населения земного шара хотя бы раз в жизни переносят крапивницу. Острая крапивница составляет 70 – 75% случаев, а хроническая – 25 – 30%. Распространенность хронической крапивницы составляет 0,5 – 5% популяции. Острая крапивница встречается чаще всего у молодых лиц обоего пола, преимущественно с атопической конституцией. Хронической крапивницей женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Дебют заболевания приходится на 2-е – 4-е десятилетие жизни. Хроническая крапивница редко встречается у детей. У 49% больных наблюдается сочетание крапивницы и отека Квинке, у 40% больных – только крапивница, а у 11% - отек Квинке. Наследственный комплемент-зависимый отек встречается редко (2% от всех случаев отеков Квинке).

4. Этиология

Таблица 1 – Этиологические факторы

Пищевые продукты	Рыба, молоко, яйцо, курица, говядина, свинина, орехи, яблоки, морковь, косточковые, мед, дыня, цитрусовые, копченые изделия, соевые продукты, пищевые добавки
Лекарственные препараты	Бета-лактамы, антибиотики, цефалоспорины, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды, витамины группы В, ингибиторы АПФ, миорелаксанты, рентгеноконтрастные препараты, декстран, тиазидные диуретики, стрептокиназа, инсулин
Яд перепончатокрылых	Пчелы, осы, шершни и др.
Инфекции	Хронические вирусные инфекции (гепатиты В, С), ВИЧ-инфекция, инфекции, вызываемые вирусами Эпштейн-Барр и Коксаки А и В, вирус простого герпеса, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, хронические бактериальные и грибковые инфекции, <i>Helicobacter pylori</i> , инфекционный мононуклеоз, дисбактериоз кишечника
Аутоиммунные заболевания	Тиреоидит, СКВ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит
Паразитарные заболевания	Простейшие, гельминты (<i>Lamblia intestinalis</i> , <i>Trichomonas hominis</i> , <i>Entameba histolitika</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Fasciola hepatica</i>)
Физические факторы	Холод, тепло, давление, вибрация, инсоляция

Основными этиологическими факторами острой спонтанной крапивницы являются пищевые продукты и лекарственные средства.

Острая крапивница также возможна у больных с аллергией к латексу при употреблении некоторых пищевых продуктов (бананы, киви, томаты, картофель, яблоки, яйца, крабы и др.) вследствие перекрестных аллергических реакций, известных как «фруктово-латексный синдром».

Развитие крапивницы возможно при аллергии к эпидермальным аллергенам (кошка, собака), клещам домашней пыли и пыльцевым аллергенам, яду перепончатокрылых (пчелы, осы).

Наиболее частыми причинами спонтанной хронической крапивницы являются инфекции – гепатиты, *Helicobacter pylori*-ассоциированные гастриты, стафилококковые и стрептококковые инфекции. Пищевые продукты, лекарственные средства также могут поддерживать симптомы хронической крапивницы.

Заболевания, ассоциированные с хронической идиопатической крапивницей

- заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит, холецистит, дисбактериоз кишечника, ферментопатии)
- инфекции бактериальные (*Helicobacter pylori*, хронические очаги инфекции: синусит, тонзиллит, отит, урогенитальные, стоматологические инфекции)
- вирусные (Herpes simplex и др.)
- грибковые (*Candida*, *Trichophyton*)
- паразитарные инвазии (гельминты)
- эндокринные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, дисфункциональные нарушения яичников)
- системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит и др.)
- лимфопролиферативные заболевания (миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальдерстрема)
- опухоли (карцинома толстого кишечника, прямой кишки, печени, легких и яичника)

- другие заболевания (саркоидоз, амилоидоз)

Считается, что у 0,6 – 0,8% больных пищевые добавки, красители, консерванты также могут выступать в качестве этиологических факторов хронической крапивницы, реализуя свое действие через неиммунные механизмы.

5. Патогенез

Единая концепция отсутствует.

Гипотезу о *центральной медиаторной роли гистамина* подтверждают:

- характерные кожные реакции на инъекцию гистамина
- доказанная дегрануляция тучных клеток кожи
- усиление местного высвобождения гистамина при некоторых формах крапивницы
- клиническая эффективность антигистаминных препаратов при различных формах крапивницы

Таблица 2 - Основные медиаторы крапивницы и отека Квинке

<i>Медиаторы</i>	<i>Патофизиологические эффекты</i>	<i>Симптомы</i>
Гистамин	Ирритация сенсорных нервов, вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости	Зуд (H1) Гиперемия (H1) Волдырь (H1)
Простагландины	Вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдырь
Лейкотриены (LT D4, C4, E4)	Вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдырь
Брадикинин	Вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдырь
ФАТ	Вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдырь
Нейропептиды	Вазодилатация Дегрануляция тучных клеток	Гиперемия

Иммунные механизмы активации тучных клеток

- Взаимодействие с антигеном IgE, фиксированных на мембране тучных клеток
- Взаимодействие C3a и C5a анафилотоксинов с одноименными рецепторами на мембране тучных клеток
- Активация тучных клеток основным белком (МЕР) эозинофилов
- Стимуляция тучных клеток гистамин-высвобождающими факторами лейкоцитов
- Взаимодействие аутоантител к IgE или к R-IgE с соответствующими лигандами на мембране тучных клеток

Неиммунные факторы активации тучных клеток

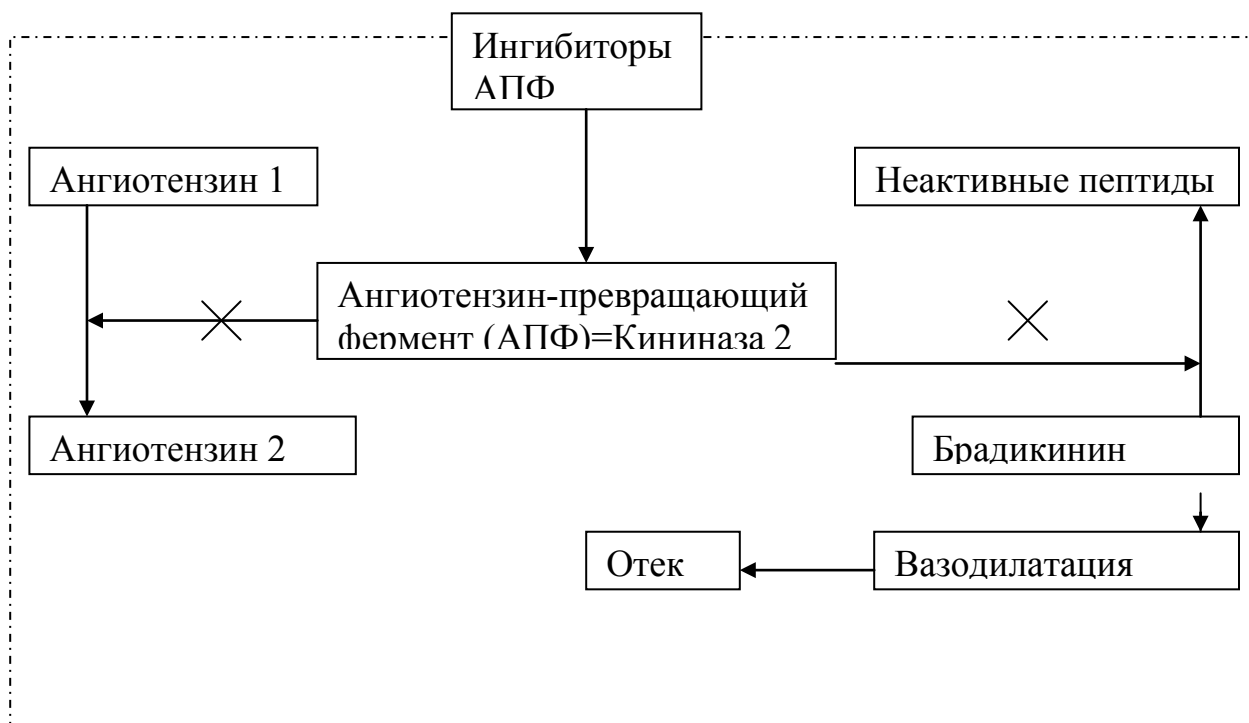
- Нейропептиды (субстанция Р, вазоактивный интестинальный полипептид, пептид, контролируемый генами кальцитонина, нейрокинин)
- Гормоны (эстрогены, АКТГ, гастрин)
- Лекарственные препараты (аспирин, НПВС, кодеин, кураре, тиамин, сукцинилхолин, полимиксин В)
- Физические воздействия (тепло, холод, свет, давление)
- Яды животного происхождения
- Рентгеноконтрастные вещества

Таблица 3 – Возможные механизмы формирования симптомов крапивницы при употреблении пищевых продуктов

<i>Пищевые продукты</i>	<i>Механизм</i>
Молоко, рыба, яйцо, фрукты и овощи, перекрестно-реагирующие с пылью растений у больных поллинозом	IgE-зависимые реакции, обусловленные взаимодействием специфических IgE с аллергенами
Рыба (тунец), консервы, сыры, алкогольные напитки, томаты, шпинат	Употребление в пищу продуктов с высоким содержанием вазоактивных аминов: гистамина, тирамина
Рыба, белок яйца, цитрусовые, морепродукты, клубника, шоколад, ананас, папайя, свинина, свиная печень, бобовые, копченые изделия	Гистаминолиберация

Большой интерес вызывает частота выявления у больных хронической крапивницей аутоантител к высокоаффинным рецепторам IgE и к IgE. Аутоиммунный генез крапивницы подтверждается при проведении кожных тестов с аутосывороткой. Единого мнения в отношении роли аутоантител в формировании симптомов крапивницы до сих пор не сложилось.

Рисунок 1 – Механизм ангиоотеков, связанный с приемом ингибиторов АПФ



Возможные механизмы участия H. Pylori в патогенезе хронической крапивницы

1. Нарушение эпителиального барьера слизистой оболочки желудка вследствие прямого повреждающего действия бактериальных ферментов (уреазы, фосфолипазы и др.) и вакуолизирующего цитотоксина на эпителий слизистой желудка, а также синтезируемыми самим эпителием слизистой желудка в ответ на взаимодействие с H. Pylori провоспалительными цитокинами (ИЛ-8), вызывающие активацию и миграцию в очаг инфекции макрофагов и нейтрофилов с развитием «кислородного взрыва». Нарушение эпителиального барьера слизистой желудка под действием H.pylori

создает благоприятные условия для всасывания белковых макромолекул и развития неспецифических реакций при хронической идиопатической крапивнице.

2. Гиперреактивность кровеносных сосудов. Высвобождение провоспалительных медиаторов при хронической хеликобактерной инфекции может приводить к неспецифической гиперреактивности сосудов кожи на действие факторов, вызывающих вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости. Клинически это проявляется обострениями хронической крапивницы при воздействии неспецифических триггеров, увеличивающих проницаемость сосудов (инсоляции, сауна, горячий душ, алкоголь и др.).
3. Усиление неспецифической гиперреактивности тучных клеток.
4. Формирование IgE-опосредованной реакции на антигены возбудителя.

Существует мнение, что *H. pylori* может участвовать в развитии некоторых аутоиммунных заболеваний.

5. Классификация

Острая крапивница – спонтанное появление волдырей, ангиоотека или того и другого в течение менее 6 недель.

Таблица 4 – Классификация субтипов хронической крапивницы
(проявляющейся волдырями, ангиоотеком или и тем и другим)

Субтипы хронической крапивницы	
Хроническая спонтанная крапивница	Индукцибельная крапивница
Спонтанно появляющиеся волдыри, ангиоотек или то и другое в течение 6 или более недель от известных или неизвестных причин	Симптоматический дермографизм Холодовая крапивница Замедленная крапивница от давления Солнечная крапивница Тепловая крапивница Вибрационный ангиоотек Холинэргическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

Заболевания, связанные с крапивницей исторически, и синдромы, которые проявляются крапивницей и/или ангиоотеком

- Макулопапулезный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница)
- Уртикарный васкулит
- Брадикинин-опосредованный ангиоотек (НАО)
- Индуцированная физическим напряжением анафилаксия

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS, уртикарная сыпь, периодические приступы лихорадки, артралгия или артрит, воспаление глаз, усталость и головные боли), семейный холодовой аутоиммунный синдром (FCAS), Muckle-Wells синдром (MWS) или неонатальное начало мультисистемного воспалительного заболевания (NOMID). Синдром *Muckle-Wells* является одной из

наследственных форм крапивницы (с аутосомно-доминантным типом наследования), включающих крапивницу, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость и амилоидоз почек. Заболевание начинается в подростковом возрасте и характеризуется уртикарными высыпаниями, сопровождающимися лихорадкой, артралгиями с последующим развитием артритов голеностопных, коленных, лучезапястных суставов. Возможны повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия. Редко развивается амилоидоз почек, который может обусловить фатальный исход.

Schnitzler's синдром (рецидивирующая крапивная сыпь и моноклональная гаммопатия, рецидивирующие приступы лихорадки, костная и мышечная боль, артралгия или артрит и лимфаденопатия. Синдром Шницлера является редким синдромом и включает сочетание хронической крапивницы с моноклональной IgM-гаммапатией. Характерными особенностями крапивницы при синдроме Шницлера являются возможное отсутствие зуда (зуд отмечают только 30% больных), время жизни волдыря 24 —48ч., резистентность к антигистаминным препаратам. Другие симптомы синдрома Шницлера включают интермиттирующую лихорадку, артралгии, оссалгии, лимфаденопатию, ночные поты, снижение веса тела. При этом в общем анализе крови отмечают увеличение СОЭ, при электрофорезе сывороточных белков – моноклональное увеличение иммуноглобулинов класса М. Гистологически характерна нейтрофильная крапивница без признаков васкулита, своевременная диагностика синдрома Шницлера крайне важна, так как у 15% больных развиваются лимфопролиферативные заболевания, хотя нередко правильный диагноз устанавливают только спустя 5 лет после дебюта заболевания.

Gleich's синдром (эпизодический ангиоотек с эозинофилией) – это редкое заболевание, при котором рецидивирующие отеки Квинке сочетаются с эозинофилией крови и тканей, крапивницей, лихорадкой, лейкоцитозом, антиэндотелиальными антителами.

- Well's синдром (грануломатозный дерматит с эозинофилией)

Таблица 5 – Оценка активности заболевания при хронической спонтанной крапивнице (UAS7)

Баллы	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (≤ 20 волдырей/24ч)	Легкий (есть, но не раздражает или не беспокоит)
2	Умеренная (20-50 волдырей/24ч)	Умеренный (беспокоит, но не нарушает нормальную дневную активность или сон)
3	Интенсивная (> 50 волдырей/24ч или большие сливные участки волдырей)	Интенсивный (тяжелый зуд, который нарушает нормальную дневную активность или сон)

Сума баллов: 0-6 для каждого дня суммируется через неделю (максимум 42)

Активность физической и холинэргической крапивницы оценивается пороговым уровнем причинного фактора.

Диагностика

Первый шаг в диагностике – сбор анамнеза. Рекомендуется выяснить:

1. Время начала заболевания
2. Частота/длительность и провоцирующие факторы
3. Суточный ритм

4. Связь с выходными, праздниками и поездкой за границу
5. Форма, размер и распределение волдырей
6. Сопутствующий ангиоотек
7. Сопутствующие субъективные симптомы поражения: зуд, боль
8. Семейный и персональный анамнез относительно крапивницы, атопии
9. Предыдущая или настоящая аллергия, инфекции, заболевания внутренних органов или другие возможные причины
10. Психосоматические и психические заболевания
11. Хирургические имплантации и события во время операции, например, после локальной анестезии
12. Гастроинтестинальные проблемы
13. Индукция физическими агентами или физическим напряжением
14. Применение лекарств (нестероидных противовоспалительных препаратов, инъекций, иммунизации, гормонов, слабительных, глазных и ушных капель, альтернативных средств)
15. Связь с приемом пищи
16. Связь с менструальным циклом
17. Курение
18. Тип работы
19. Хобби
20. Стресс
21. Качество жизни и эмоциональное влияние
22. Предыдущая терапия и ответ на терапию
23. Предыдущие диагностические процедуры/результаты

Второй шаг диагностики – физический осмотр пациента. Рекомендуется проведение диагностического провокационного теста с лекарством, пищей, физические тесты в зависимости от указаний в анамнезе.

Рекомендуемые диагностические тесты

Хроническая спонтанная крапивница: развернутый анализ крови, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, устранение подозреваемых лекарств (нестероидных противовоспалительных препаратов). Расширенная диагностическая программа: тесты на наличие инфекционных заболеваний (*Helicobacter pylori*); I тип аллергии; функциональные аутоантитела; тироидные гормоны и аутоантитела; кожные тесты, включающие физические тесты; диета, исключая псевдоаллергены, в течение 3 недель; триптаза; кожный тест с аутологичной сывороткой; биопсия кожного поражения.

Индукцибельная крапивница

Холодовая крапивница: холодовая провокация и пороговый тест (кубик льда, холодная вода, холодный ветер); развернутый анализ крови, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, криопротеины, исключение других заболеваний, особенно инфекционных.

Замедленная крапивница от давления: тест под давлением и пороговый тест

Тепловая крапивница: тепловая провокация и пороговый тест

Солнечная крапивница: УФ и видимый свет различных длин волн и пороговый тест

Симптоматический дермографизм: вызвать дермографизм и пороговый тест; развернутый анализ крови, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок

Вибрационный ангиоотек: провокационный тест вибрацией

Аквагенная крапивница: применяется мокрая одежда в течение 20 мин

Холинергическая крапивница: провокация физической нагрузкой и горячей ванной

Контактная крапивница: кожный провокационный тест. Кожные тесты, например, prick test.

Тип I аллергии – редкая причина хронической спонтанной крапивницы у пациентов с ежедневными или почти ежедневными симптомами. Псевдо-аллергические (неаллергические гиперчувствительные реакции) к нестероидным противовоспалительным препаратам пищи или пищевые добавки чаще связаны с ежедневными симптомами хронической спонтанной крапивницы.

Бактериальные, вирусные, паразитарные или грибковые инфекции, например, *H.pylori*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Versinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Hepatitis virus*, *Norovirus*, *Parvovirus B19*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba ssp.*, *Blastocystis ssp.* вовлечены в механизмы развития хронической спонтанной крапивницы.

В настоящее время единственный доступный тест для скрининга аутоантител к IgE или FcεR1 (высокочувствительный рецептор) – кожный тест с аутологичной сывороткой (ASST). Дополнительным тестом может быть определение антиядерных антител. Отмечено также повышение уровня D-димеров у некоторых пациентов с хронической спонтанной крапивницей. У ряда пациентов с активной хронической спонтанной крапивницей отмечается снижение базофилов крови и базофилы крови демонстрируют супрессированное IgE-рецептор-опосредованное высвобождение гистамина к анти- IgE.

7. Гистология.

При острой крапивнице.

Морфологически уртикарные высыпания представляют ограниченный отек сосочкового слоя дермы, раздвигающий коллагеновые волокна, вследствие повышения проницаемости малых сосудов, преимущественно посткапиллярных венул.

При хронической крапивнице.

Основным отличительным гистологическим признаком хронической крапивницы от острой является периваскулярный клеточный инфильтрат.

Периваскулярный воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из Т-лимфоцитов, мононуклеарных клеток, нейтрофилов и эозинофилов. Наблюдается определенное сходство гистологической картины уртикарных высыпаний при хронической крапивнице и воспалительного инфильтрата «поздней фазы» аллергического воспаления, что может объяснить неэффективность антигистаминных препаратов у некоторых больных хронической крапивницей.

При этом при хронической крапивнице отмечено 10-кратное увеличение количества тучных клеток по сравнению со здоровыми лицами. В норме количество тучных клеток составляет около 7000 клеток/мм².

По клеточному составу периваскулярного инфильтрата гистологически выделяют лимфоцитарную и нейтрофильную крапивницу. Нейтрофильная крапивница наблюдается приблизительно у 20% больных хронической идиопатической крапивницей. Гистологически выраженная нейтрофильная инфильтрация не сопровождается повреждением сосудов, т.е. признаки уртикарного васкулита

отсутствуют. Нейтрофильную крапивницу рассматривают как переходную форму между обычной хронической крапивницей и уртикарным васкулитом. Нейтрофильная крапивница часто сопровождается увеличением СОЭ и лейкоцитозом. Как правило, нейтрофильную крапивницу отличают от лимфоцитарной более тяжелое течение и низкая эффективность антигистаминных препаратов.

8. Клиника

Высыпания.

Основным элементом кожной сыпи при крапивнице является волдырь. *Волдырь* – это бесполостной элемент, возвышающийся над поверхностью кожи, бледнеющий при надавливании, *сопровождается зудом и бесследно проходящий* в течение суток. Важнейшей характеристикой высыпаний при крапивнице является *мономорфность*, т.е. кожная сыпь представлена одним морфологическим элементом (волдырем).

При крапивнице возможна *любая локализация* высыпаний, включая волосистую часть головы, ладони и подошвы. Также возможно поражение слизистых: полости рта, гортани, пищевода.

Размер высыпаний варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Возможно образование сливных элементов с фигурными очертаниями (гигантская крапивница).

При острой крапивнице обычно наблюдаются крупные генерализованные высыпания, которые стремительно развиваются и быстро разрешаются. При этом для хронической крапивницы, как

правило, характерны немногочисленные высыпания значительно меньшего диаметра, сохраняющиеся несколько часов (до 24 часов).

При хронической крапивнице часто наблюдается большая интенсивность зуда и высыпаний в вечернее и ночное время, что связано с суточными ритмами секреции гистамина. Экспериментально показано повышение чувствительности кожи к гистамину после 19 часов.

Ангиоотек

- чаще ассиметричный отек
- бледно-розовый или цвета тела
- редко сопровождается зудом, гораздо чаще – жжением или болезненностью
- для разрешения отека требуется более 24 часов
- характерной локализацией являются гидрофильные ткани: лицо (периорбитальные области, губы), волосистая часть головы, полость рта (язык), глотка, половые органы, кисти, дорсальная поверхность стоп, но, в принципе, отек может иметь любую локализацию.
- одновременно с кожными проявлениями могут отмечаться отеки суставов, слизистых оболочек, в том числе гортани, глотки и желудочно-кишечного тракта.

Отек гортани является состоянием, угрожающим жизни.

Отек гортани проявляется кашлем, осиплостью голоса, удушьем, стридорозным дыханием, возможна смерть от асфиксии.

Отек слизистой желудочно-кишечного тракта сопровождается кишечной коликой, тошнотой, рвотой. Возможно поражение любого отдела желудочно-кишечного тракта. Описаны случаи *отека мозга, миокарда*.

9. Характеристика основных видов крапивницы

Аллергическая крапивница

- Причинно-следственная связь с аллергеном
- Быстрое разрешение симптомов при лечении антигистаминными препаратами
- Рецидивирует при повторном контакте с аллергеном
- Распространенная крапивница может быть симптомом анафилаксии
- Группы риска: молодые лица, лица с атопическим фенотипом
- Характерна перекрестная чувствительность при контакте с родственными аллергенами

Физические крапивницы

- Составляют 20% среди всех форм хронической крапивницы
- Провоцируются характерными физическими триггерами
- В среднем, развиваются в течении 30 мин после контакта с физическим фактором и быстро разрешаются в течении 2 часов (кроме замедленной крапивницы от давления)
- Воспроизводятся при провокационных тестах с физическими триггерами

Дермографическая крапивница

- Встречается у 5% населения
- Чаще болеют в молодом возрасте
- Сопутствует заболеваниям с астеноневротическим синдромом
- Зуд вследствие штрихового раздражения кожи проходит в течении 30 – 60 мин
- Провокационный тест: механическое раздражение тупым предметом

Холодовая крапивница

- Составляет 3% среди всех физических крапивниц
- Провоцируются низкой температурой окружающей среды, относительной переменой температуры при ветре, холодными напитками и др.
- Возможны системные реакции вплоть до анафилаксии при купании в естественных водоемах
- Для диагностики используется тест с кубиком льда
- Вторичная холодовая крапивница формируется при инфекционных, аутоиммунных и лимфопролиферативных, паразитарных заболеваниях
- При вторичной холодовой крапивнице показано исследование уровня криоглобулина

Замедленная крапивница от давления

- Изолированная замедленная крапивница от давления встречается крайне редко
- Сочетается с хронической крапивницей у 40% больных
- Возникает через 2-12 часов после приложенного статического давления
- Для диагностики используется тест с подвешенным грузом от 1-го до 5,5кг
- Низкая эффективность антигистаминных препаратов в терапевтических дозах

Холинергическая крапивница

- Составляет 15-34% среди больных с особыми видами крапивницы
- Чаще встречается у молодых мужчин и у лиц с атопической конституцией

- Характерными триггерами являются физическая нагрузка, горячая ванна, душ, стресс, эмоции, горячие напитки, острая пища
- Возможны системные реакции: гипотензия, коллапс, бронхоспазм, желудочно-кишечные симптомы
- Диагностируется с помощью провокационных тестов: при физической нагрузке, горячей ванной

10. Лечение крапивницы

Крапивница определяется (за исключением острой крапивницы) как хроническое состояние, когда частично неизвестны причинные стимулы высвобождения тучными клетками медиаторов, ведущих к малому (волдыри) или большому и глубокому (ангиоотек) отеку кожи. В то время как классификация различных подтипов имеет важное значение с точки зрения диагностического подхода, терапевтический подход универсален и основан на общих принципах лечения аллергических заболеваний, зависящих от тучных клеток:

- 1) элиминация/устранение причины или триггера/стимула,
- 2) симптоматическое фармакологическое лечение, направленное на снижение высвобождения медиаторов тучной клетки и/или эффекта этих медиаторов на орган-мишень, 3) индукция толерантности.

Идентификация причины крапивницы в большинстве случаев непростая. Например, инфекция может быть причиной, усугублять течение крапивницы или не влиять на нее. Если ремиссия наступает после элиминации подозреваемого агента, только возврат симптомов в двойном слепом провокационном тесте обеспечит окончательное доказательство его причинного характера, поскольку ремиссия крапивницы могла быть и спонтанной.

Когда в процессе диагностики подозревают лекарства, они должны быть исключены полностью или, если необходимо, замещены другим классом веществ. Лекарства, вызывающие неаллергические гиперчувствительные реакции (нестероидные противовоспалительные препараты), могут не только вызывать, но и усугублять уже существующую хроническую крапивницу, так что их элиминация только улучшит симптомы у некоторых пациентов.

Устранение физического стимула в лечении физической крапивницы желательно, но не всегда это просто. Детальная информация о физических свойствах соответствующих раздражителей позволит пациенту быть более осведомленным, чтобы распознавать и контролировать воздействие в нормальной повседневной жизни.

Хроническая спонтанная крапивница часто ассоциирована с различными воспалительными и инфекционными заболеваниями. Инфекции, которые рекомендуется лечить надлежащим образом, включают инфекцию гастроинтестинального тракта, такую как *H. Pylori* (несмотря на низкую доказательную базу связи крапивницы с этой инфекцией). Необходимость элиминации обусловлена риском развития рака желудка или бактериальной назофарингеальной инфекции.

Кишечные паразиты – редкая причина хронической спонтанной крапивницы в развитых индустриальных странах.

Не получено убедительных данных о связи интестинального кандидоза с хронической спонтанной крапивницей.

Хронические воспалительные процессы идентифицированы как потенциальная причина хронической спонтанной крапивницы. Это включает в себя гастрит, рефлюкс-эзофагит, воспаление желчных протоков или желчного пузыря.

Имеется пока еще небольшой опыт в лечении хронической спонтанной крапивницы путем снижения функциональных аутоантител с помощью электрофореза, после которого отмечался временный успех у некоторых тяжелых пациентов.

IgE-зависимая пищевая аллергия является редкой причиной хронической спонтанной крапивницы. Если идентифицированы специфические пищевые аллергены, их необходимо исключить из употребления. Могут иметь место не- IgE-зависимые гиперчувствительные реакции на пищевые ингредиенты или пищевые добавки. Положительные результаты получены от применения диеты с исключением псевдоаллергенов.

Подобно лекарствам, псевдоаллергены могут вызывать или усиливать хроническую спонтанную крапивницу. В этих случаях диету, содержащую только низкие уровни как естественных, так и искусственных пищевых псевдоаллергенов, рекомендуется назначать и поддерживать длительный период, как минимум в течение 3-6 месяцев. Необходимо подчеркнуть, что устранение аллергенов I-типа устраняет симптомы крапивницы в течение 24-48ч, если релевантные аллергены элиминированы немедленно, в то время как при псевдоаллергии диета должна поддерживаться минимум 3 недели, прежде чем можно будет наблюдать положительный результат.

При некоторых субтипах крапивницы целесообразна индукция толерантности. Это касается холодовой крапивницы, холинергической крапивницы и солнечной крапивницы, когда терапия UV-A проявляет эффективность в течение 3 дней.

Симптоматическое фармакологическое лечение

Главная цель терапии – снизить эффект медиаторов тучных клеток таких как гистамин, фактор активации тромбоцитов и других на органы

мишени. Многие симптомы крапивницы обусловлены, в первую очередь, действием гистамина на H1-рецепторы эндотелиальных клеток (волдырь) и сенсорных нервов (нейрогенная гиперемия и зуд). Таким образом, длительная терапия H1-антигистаминами является наиболее важной в лечении крапивницы (возможно безопасное непрерывное применение в течение нескольких лет). Длительное применение H1-антигистаминов при хронической крапивнице оправдано не только результатами клинических исследований, но также механизмом действия этих препаратов, так как они инактивируют H1-рецептор гистамина и стабилизируют его в этом состоянии, переключая равновесие в сторону неактивного состояния. Тем не менее, в некоторых случаях, особенно при хронической спонтанной крапивнице, другие медиаторы тучной клетки (ФАТ, лейкотриены, цитокины) также вовлечены и обуславливают образование клеточного инфильтрата, включая базофилы, лимфоциты и эозинофилы. Такая крапивница может быть относительно рефрактерной к антигистаминам и отвечать на кортикостероиды.

Антигистамины применяются в лечении крапивницы с 1950г. Однако, старые антигистамины первой генерации обладают антихолинергическими эффектами и седативным действием на центральную нервную систему (ЦНС), который длится более 12ч, в то время как противозудные эффекты длятся только 4-6ч. Описаны многие взаимодействия седативных антигистаминов с алкоголем и лекарствами, действующими на ЦНС, такими как анальгетики, снотворные, седативные и транквилизаторы. Антигистамины первой генерации влияют на учебу и работу. Position paper GA²LEN настоятельно рекомендует не использовать первую генерацию антигистаминов при аллергии у

взрослых и особенно у детей. Эти взгляды разделяет документ ВОЗ по аллергическому риниту и его влиянию на астму. Седативные антигистамины первой генерации не рекомендуется применять в рутинном лечении хронической крапивницы, за исключением тех случаев, когда препараты в стране отсутствуют. Эти рекомендации базируются на прочной доказательной базе относительно потенциальных серьезных побочных эффектов старых седативных антигистаминов (летальные передозировки). У второй генерации современных антигистаминов не только отсутствуют эти побочные эффекты, но эффективность и длительность их действия намного выше. Побочные эффекты первой генерации антигистаминов наиболее выражены у таких препаратов, как promethazine, diphenhydramine, ketotifen и chlorpheniramine. Они проникают через гемато-энцефалический барьер, связывают H₁-рецепторы ЦНС и вмешиваются в нейротрансмиттерные эффекты гистамина.

Разработка современных антигистаминов второй генерации ведет к препаратам, которые минимально или неседативны и не имеют антихолинергических эффектов. Однако, два более ранних второй генерации препарата astemizole и terfenadine, являющиеся пролекарствами, нуждаются в печеночном метаболизме, чтобы приобрести полную активность, способны оказывать кардиотоксические эффекты, если их метаболизм блокирован сопутствующим применением кетоконазола или эритромицина. Эти препараты применять не рекомендуется.

Дальнейший прогресс относительно безопасности лекарств был достигнут в результате развития новых современных антигистаминов второй генерации: cetirizine (метаболит hydroxyzine), loratadine и

fexofenadine, некоторые из которых, в основном, являются неседативными метаболитами ранних седативных антигистаминов. Более поздние: acrivastine, azelastine, bepotastine, bilastine, desloratadine – активный метаболит лоратадина, ebastine, epinastine, levocetirizine, mequitanzine, mizolastine, olopatadine, rupatadine добавлены к списку антигистаминов второй генерации. Применение многих этих препаратов при крапивнице не изучено. Только семь из них детально изучены при крапивнице: cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, rupatadine, bilastine. Таким образом, современные антигистамины второй генерации считаются препаратами первой линии симптоматического лечения крапивницы в силу их хорошего профиля безопасности.

Многие исследования показали, что большинство пациентов с крапивницей не отвечает на одну дозу антигистамина. Вторая линия лечения крапивницы – повышение дозы антигистамина (выше рекомендованной) до 4-х раз. Эти результаты верифицированы по таким препаратам, как bilastine, cetirizine, desloratadine, levocetirizine, fexofenadine, rupatadine. Принимать антигистамины второй генерации рекомендуется регулярно, а не по требованию. Предпочтительнее повышать дозу антигистамина до 4-х доз при необходимости, чем комбинировать различные антигистаминные препараты. Повышать суточный прием больше 4-х доз не рекомендуется.

Дальнейшие терапевтические возможности для пациентов, рефрактерных к антигистаминам

Третья линия в алгоритме лечения крапивницы – Omalizumab (anti-IgE). Omalizumab уже эффективен в дозах от 150 до 300 mg в месяц, часто независимо от общего сывороточного IgE.

Ciclosporin A оказывает сильный прямой эффект на высвобождение медиаторов тучной клетки. Ciclosporin A способен эффективно блокировать высвобождение базофилами гистамина. Однако, этот препарат не может быть рекомендован как стандартное лечение из-за частых побочных эффектов. Он рекомендован только пациентам с тяжелым заболеванием, рефрактерным к любой дозе антигистамина, но Ciclosporin A имеет лучшее соотношение риск/польза в сравнении с длительным применением стероидов. Добавление Ciclosporin A к современным H1-антигистаминам – третья линия в алгоритме лечения крапивницы.

Уровень доказательности эффективности антагонистов лейкотриенового рецептора при крапивнице низкий, но самый лучший у монтелукаста.

Топические кортикостероиды часто успешно используются при многих аллергических заболеваниях, но при крапивнице топические кортикостероиды бесполезны. Системные кортикостероиды, если они используются в дозах 20 – 50 mg/день опасны побочными эффектами. Стероиды не лицензированы при хронической крапивнице (только в Германии prednisolone лицензирован для острой крапивницы). При острой крапивнице и обострении хронической спонтанной крапивницы короткий курс оральных кортикостероидов, лечение которыми проводится максимум 10 дней, может снизить длительность и активность заболевания.

Оценивать эффективность лечения рекомендуется через 1 – 4 недели.

Необходимость длительного или альтернативного лечения рекомендуется оценивать через 3 – 6 месяцев.

Учитывая низкую доказательную базу, рекомендуется ограничивать назначение препаратов 3-ей линии.

Фототерапия успешно применяется при мастоцитозе. В лечении хронической спонтанной крапивницы и симптоматическом дермографизме: UV-A, PUVA, UV-B (nb-UVB) лечение в течение 1 – 3 месяцев может быть добавлено к лечению антигистаминными препаратами.

Лечение больных с хронической крапивницей требует большого терпения, тесного сотрудничества врача и пациента. У больных серьезно страдает качество жизни: зуд может влиять на повседневную активность, нарушать сон, высыпания на открытых участках тела стесняют больного, резко ограничивают его общение, профессиональную деятельность.

11. Ангиоотек (АО) определяется как сосудистая реакция глубоких слоев дермы или подкожных/подслизистых тканей с локализованной дилатацией и повышенной проницаемостью кровеносных сосудов, приводящая к отеку тканей. Ангиоотек часто проявляется вместе с крапивницей, которая характеризуется волдырями, отеком поверхностных слоев кожи, и ангиоотек (отек глубоких слоев кожи) может быть самостоятельным проявлением. Если АО повторяется без значительных волдырей, у пациента диагностируется АО, как отдельное заболевание. Quincke в своем документе ‘ангионевротический отек’ впервые определил АО, как самостоятельное заболевание. В связи с этим АО все еще часто упоминается как отек Квинке. Немного позже Osler в своей основополагающей работе ‘Наследственный ангионевротический отек’ дал первое исчерпывающее описание АО, ставшего отдельной специфической нозологией, который позже был переименован в наследственный ангионевротический отек (НАО). В 1963 году Donaldson и Evans идентифицировали C1 ингибитор (C1-INH) дефицит как

генетический дефект, лежащий в основе заболевания, описанного Ослером. Через 9 лет Caldwell и другие идентифицировали ангиоотек у пациента не с наследственным, а с приобретенным дефицитом C1-INH, связанным с сопутствующей лимфосаркомой. В последующие годы исследование АО было направлено на изучение патофизиологии АО, связанной с C1-INH дефицитом, в итоге был выявлен брадикинин-обусловленный механизм, подтвержденный клиническим ответом на специфический антагонист. Появление в 1980 году ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые в виде побочных эффектов могли вызвать ангиоотек, изменили судьбу этого заболевания. Даже если этот побочный эффект проявлялся у <1% лиц, принимавших эти препараты, у миллионов лиц во всем мире, получающих ингибиторы АПФ, вырос риск возникновения АО, и АО стал второй причиной госпитализации (по поводу аллергических заболеваний) после астмы. В 2000 году Work и др. описали форму НАО без C1-INH дефицита, что расширило спектр типов АО. Таким образом, диагноз АО требует уточнения спецификации типа. В связи с этим Европейская Академия Аллергии и Клинической Иммунологии классифицировала АО. Идентифицированы как отдельные формы 4 типа приобретенных и 3 типа наследственных АО.

Приобретенный АО без волдырей:

1. Идиопатический гистаминергический (причина не идентифицирована, отвечает на антигистаминные препараты).
2. Идиопатический негистаминергический (причина не идентифицирована, не отвечает на антигистаминные препараты).

3. Связанный с приемом ингибиторов АПФ (прием ингибиторов АПФ, нет другой причины АО).
4. Связанный с дефицитом C1-INH (C1-INH дефицит, нет семейного анамнеза, начало в возрасте старше 40 лет).

Наследственный АО без волдырей:

1. Наследственный АО с C1-INH дефицитом (C1-INH дефицит, генетический C1-INH дефицит).
2. Наследственный АО с FXII мутациями (нормальный C1-INH, мутация FXII).
3. Наследственный АО неизвестной природы (нормальный C1-INH, причина неизвестна).

Приобретенный идиопатический гистаминергический ангиоотек

Это самая распространенная форма ангиоотека. Длительный прием антигистаминных препаратов останавливает рецидивы заболевания у большинства пациентов, и этот отек может быть определен как гистаминергический. Когда аллергия и другие причины исключены, и этиология не может быть установлена, гистаминергический отек определяют, как идиопатический или спонтанный. Семейный анамнез не отягощен. При подозрении на анафилаксию исследуется сывороточная триптаза, проводится кожное тестирование или определение специфических IgE антител, исследуются ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, C3/C4 компоненты комплемента, C1q антитела, если подозревается заболевание соединительной ткани или уртикарный васкулит. Ангиоотек развивается быстро, достигая максимума через 6 часов. Страдает, в основном, лицо. Отек гастроинтестинальных и ларингеальных слизистых не зафиксирован. Нет сообщений о летальных исходах. Обострения предупреждаются

антигистаминными препаратами и отвечают на кортикостероиды и эпинефрин. Препаратами базисного лечения являются антигистаминные препараты 2-го поколения (cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, bilastine, rupatadine) и кортикостероиды.

Приобретенный идиопатический негистаминергический ангиоотек

Пациенты с таким отеком не отвечают на антигистаминные препараты, но отвечают на транексамовую кислоту, назначаемую с профилактической целью. Это позволило называть эти отеки брадикинин-опосредованными. Хотя эксперты и согласны с тем, что брадикинин вовлечен в механизмы патогенеза ангиоотека, убедительного экспериментального доказательства этой гипотезы пока нет. Другими вазоактивными медиаторами являются цистиниловые лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов. Почти у всех пациентов отмечается отек лица, абдоминальные симптомы имеют место менее чем у 30% пациентов, отек верхних дыхательных путей проявляется примерно у 35% пациентов. Симптомы беспокоят менее 48 часов, высока частота рецидивов, более половины пациентов нуждается в длительной профилактике транексамовой кислотой. Диагностика базируется на анамнезе заболевания, негативном ответе на антигистаминные препараты. Большинство данных по профилактике идиопатического негистаминергического ангиоотека относится к использованию транексамовой кислоты. Показано, что прием до 3г в день транексамовой кислоты у 90% пациентов индуцирует полную или частичную профилактику этого отека. Для пациентов с тромбофилией альтернативными препаратами являются циклоспорин и анти-IgE антитела (omalizumab).

Приобретенный ангиоотек, связанный с приемом ингибиторов АПФ

Ингибирование АПФ, который вовлечен в процесс расщепления брадикинина до неактивных пептидов, приводит к повышению уровня брадикинина в плазме. Среди пациентов с артериальной гипертензией, принимающих ингибиторы АПФ, ангиоотек проявляется менее чем у 0,5% лиц. Этот отек чаще встречается у женщин в возрасте старше 65 лет. Ангиоотек локализуется на лице с последующим вовлечением губ, век, языка, шеи, верхних дыхательных путей. Гастроинтестинальный отек является редким. Предупреждает развитие отеков прекращение приема ингибиторов АПФ, однако, не у всех пациентов. Длительное наблюдение за пациентами показало, что после прекращения приема ингибиторов АПФ у 46% пациентов ангиотеки продолжали рецидивировать. Возможно, это связано с тем, что у этих пациентов замедлен катаболизм брадикинина. Проведенные исследования показали, что введение препарата icatibant приводит к быстрому и полному разрешению симптомов в течение 4,5ч. Исследуется эффективность антагониста калликрейна ecallantide. Кортикостероиды и эпинефрин неэффективны.

Приобретенный ангиоотек, связанный с дефицитом C1-INH

Этот отек не связан с мутациями в C1-INH гене (SERPING1) и не имеет семейного анамнеза. Встречается у 1: 500 000 общей популяции. Ведущая роль в патогенезе ангиотека отводится брадикинину. У этих пациентов часто выявляются лимфопролиферативные заболевания. Причиной отека могут быть аутоантитела, нейтрализующие функцию C1-INH. Приобретенный ангиоотек, связанный с дефицитом C1-INH у 94% пациентов начинается после 40 лет. Отек чаще локализуется на лице, языке, верхних дыхательных путях, хотя может быть любой

локализации. Функция C1-INH ниже 50% от нормы. Снижается и количественное содержание C1-INH, хотя у 20% пациентов оно в норме. Более 70% пациентов имеют низкие уровни C1q и анти- C1-INH антитела. Итак, у пациентов с приобретенным ангиоотекотом, связанным с дефицитом C1-INH, необходимо исключать лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания. Необходимо исследовать общий анализ крови, С-реактивный белок, электрофорез белков сыворотки, при подозрении на злокачественную опухоль – пункция костного мозга. В лечении отека возможно использование рекомбинантного моноклонального антитела к CD20 поверхностным антигенам В лимфоцитов (rituximab). Может быть эффективной заместительная терапия C1-INH, однако ряд пациентов резистентны к этому лечению из-за экстремально быстрого катаболизма C1-INH. Эффективной терапией по требованию может быть подкожное введение антагониста брадикининового рецептора (icatibant). Андрогены менее эффективны, чем при наследственном C1-INH дефиците. Однако, антифибринолитические препараты (транексамовая кислота) более эффективна, чем при наследственном C1-INH дефиците и эксперты рекомендуют этот препарат для профилактики обострения приобретенного ангиоотека, связанного с дефицитом C1-INH.

НАО-1 с C1-INH дефицитом и **НАО-2** с FXII мутациями.

НАО-1 вследствие дефицита/дефекта C1-INH является редким заболеванием, им страдает примерно 1:50,000 человек. Болезнь имеет аутосомно-доминантную природу. НАО 1/2 вызваны большим числом мутаций SERPING1 гена, который кодирует C1-INH. Примерно 20-25% мутаций SERPING1 связано с этим заболеванием. C1-ингибитор является представителем суперсемейства (serpin) сериновых ингибиторных

протеаз и основным ингибитором некоторых протеаз комплемента (C1r, C1s, and mannose-binding lectin–associated serine protease [MASP] 1 and 2) и контактных системных протеаз (plasma kallikrein and coagulation factor XIIa) и минорным ингибитором плазмина и фактора коагуляции XIa. Лабораторные и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что брадикинин (рис.1) является основным медиатором отека при НАО 1/2.



Рисунок 2 - Точки приложения C1-ингибитора

C1-ингибитор предотвращает переход прекалликреина в калликреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора свертывающей системы крови. При недостатке C1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает экстравазацию, в конечном итоге развивается отек.

Прекалликреин и высокомолекулярный кининоген рассматриваются как комплекс двух белков, из которых кининоген является несущим протеином. Кининоген состоит из одной цепи с богатой гистидином зоной, благодаря которой он адсорбируется на отрицательно заряженной поверхности. В результате конформационно изменяется комплекс и активный центр прекалликреина контактирует с фактором XII. Вследствие этого активируется фактор XII (образуется XIIa) и появляется калликреин. По мере диссоциации калликреина из комплекса он активирует другие иммобилизованные молекулы фактора XII. Кроме того, калликреин отщепляет от высокомолекулярного кининогена пептид брадикинин. Плазменный калликреин и фактор XII обычно блокируются C1-INH. Брадикинин оказывает ряд важных эффектов на организм человека, включая контроль гомеостаза, иммунного ответа, воспаления, сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости. Повышение сосудистой проницаемости при ангиоотеке в первую очередь опосредуется через V2 рецептор брадикинина.

НАО-3

НАО-3 (с нормальным C1-INH) - очень редкое заболевание. Симптомы подобны НАО 1/2. Причины неизвестны.

Диагностика

НАО 1/2 следует заподозрить у пациента с анамнезом рецидивирующего ангиотека, особенно, если отсутствует крапивница. Это подозрение подтверждается, когда пациент сообщает: 1)отягощенный семейный анамнез; 2) начало симптомов в детстве/подростковом возрасте; 3) рецидивирующие приступы абдоминальных болей; 4) возникновение отека верхних дыхательных путей; 5) отсутствие ответа на антигистаминные препараты, глюкокортикоиды или эпинефрин; 6)

наличие продромальных признаков или симптомов, предшествующих отеку. Диагноз требует лабораторного подтверждения. У всех пациентов с подозрением на НАО 1/2 (рецидивирующий отек неизвестной причины) необходимо определить сывороточные уровни C4, C1-INH, функциональную активность C1-INH. При наличии низких уровней указанных показателей для подтверждения диагноза исследование рекомендуется повторить. Нормальные результаты должны быть подтверждены в период обострения отека. Определение C4 – самый лучший скрининговый тест и его повторное определение в период обострения ангиотека повышает вероятность правильного диагноза. Однако чувствительность и специфичность этого теста не являются абсолютными. Ложноположительными результаты могут быть у пациентов, принимающих анаболические андрогены. Измерение продукта активации C4d может предотвратить ложноотрицательные результаты. Уровни C4 снижены в период обострения ангиотека. Таким образом, определение C4 является скрининговым, однако на него нельзя полагаться в плане подтверждения или исключения НАО 1/2. В некоторых случаях определение C1q уровня может быть полезно для исключения НАО 1/2. В редких случаях секвенирование генов фактора XII может помочь в диагностике НАО. Многие пациенты с приобретенным дефицитом C1-INH имеют антитела, которые распознают и инактивируют C1-INH.

12. Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз НАО включает приобретенный C1-INH дефицит; ангиотек, индуцированный ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ); ангиотек, индуцированный медиаторами тучных

клеток (крапивница, аллергический ангиоотек) и идиопатический ангиоотек. Ангиоотек, индуцированный медиаторами тучной клетки, часто сопровождается крапивницей. Антигистаминные препараты, эпинефрин и глюкокортикоиды эффективны в лечении таких отеков, однако необходимы часто антигистаминные препараты в дозах, превышающих стандартные. НАО-3 имеет другие патофизиологические механизмы. У одного из 200-1000 пациентов, леченных ингибиторами АПФ, развивается ангиоотек. Этот отек, в значительной степени, индуцирован брадикинином. Ангиоотек вследствие приобретенного C1-INH дефицита является редким заболеванием и проявляется подобно НАО. Различием является начало болезни в более позднем возрасте (после 40 лет), основным заболеванием часто является лимфома или моноклональная гаммопатия.

13. Лечение НАО по требованию

Все обострения с вовлечением лица, шеи или живота являются показанием для терапии по требованию. Эту терапию необходимо начинать как можно раньше. Отек верхних дыхательных путей может привести к асфиксии. Абдоминальные отеки болезненны. Периферические отеки кистей или стоп приводят к нарушению их функции. Все эти проявления могут быть минимизированы терапией по требованию. Каждый пациент с НАО должен получать терапию на дому и быть обученным к самостоятельному лечению, как только диагноз C1-INH дефицит подтвержден. Обострения НАО рекомендуется лечить C1-ингибитором (**ecallantide** или **icatibant**). При отсутствии последнего - введение свежей или свежемороженой плазмы. При прогрессировании отека верхних дыхательных путей рекомендуется

ранняя интубация или трахеотомия. Не рекомендуется использовать в качестве терапии по требованию оральные антифибринолитики.

Лечение C1-INH концентратом устраняет причину НАО, замещая недостающий протеин. Экзогенный C1-INH концентрат действует на те же механизмы, что и эндогенный C1-INH, инактивирует C1r, C1s и MASPs в системе комплемента, фактор XII, фактор XI и тромбин в коагуляционном каскаде, калликреин в контактной системе, tPA и плазмин в системе фибринолиза. В результате лечения повышаются уровни C1-INH плазмы, что способствует регуляции активации всего каскада систем, вовлеченных в продукцию брадикинина, высвобождаемого в период обострения.

Плазма-derivаты C1-INH.

Плазма-derivаты C1-INH (pdC1- INH) получают из крови человека. Одна единица pdC1- INH эквивалентна содержанию C1-INH в 1 мл плазмы человека (270 mg/l). Три pdC1- INH концентрата утверждены для терапии НАО по требованию в Европе: **Berinert®** (CSL Behring, Germany), **Cetor®** (Sanquin, Netherlands) и **Cinryze®** (Viropharma, USA) и один в США: (Berinert®, CSL Behring, Germany). Berinert® и/или Cinryze® доступны также во многих других странах. Berinert® (20 U/kg веса тела медленно внутривенно) утвержден для лечения всех типов обострений НАО - 1/2 у взрослых, детей и новорожденных. Cetor®/Cinryze® (1000 U медленно внутривенно) показаны при всех типах обострений в возрасте 12 лет и старше.

PdC1- INH получают путем отделения C1-INH от криообедненной плазмы человека путем адсорбции и преципитации, очистки, пастеризации и нанофильтрации. Период полураспада pdC1- INH составляет более 24ч (Berinert®: от 32 до 47ч; Cetor®/ Cinryze®: 48±10ч).

Рекомбинантный C1-INH

Механизм действия рекомбинантного C1-INH (rhC1-INH) идентичен действию pdC1- INH. Представителем rhC1-INH является только **Ruconest®** (Pharming, Netherlands). RhC1-INH (50 U/kg веса тела медленно внутривенно) показан для терапии по требованию при обострениях всех типов НАО у взрослых. Препарат получен из грудного молока трансгенных кроликов. Одна единица rhC1-INH соответствует средней величине C1-INH в 1мл свежей нормальной плазмы. Период полураспада составляет 3ч. Перед началом лечения rhC1-INH пациентов необходимо обследовать на наличие IgE антител к аллергенам эпителия (перхоти) кролика.

Ингибитор калликреина

Ингибирование калликреиновой активности снижает образование брадикинина и тем самым подавляет развитие обострений НАО. Единственный коммерческий препарат, подавляющий активность калликреина - **ecallantide** (Kalbitor® Dyax, USA). Ecallantide (30 mg, подкожно) показан для терапии по требованию при обострении всех типов НАО у пациентов 16 лет и старше. Ecallantide – рекомбинантный протеин из 60 аминокислот с 2-часовым периодом полураспада в плазме.

Антагонист брадикининового рецептора

Брадикинин индуцирует ангиоотек, активируя брадикининовые B2 рецепторы. Блокирует эти рецепторы антагонист **Icatibant** (Firazyr® Shire, USA). Препарат представляет собой 10-аминокислотный синтетический пептид, являющийся специфическим и селективным конкурентным антагонистом брадикининового B2 рецептора. Icatibant (30 mg, подкожно) показан при обострениях всех типов НАО у взрослых.

Период полураспада в плазме составляет от одного до двух часов. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасностью.

14. Краткосрочная/предпроцедурная профилактика

Физическая травма и эмоциональный стресс являются неизбежными последствиями хирургического вмешательства, и хорошо известны как провокаторы обострений НАО. Отеки обычно проявляются через 4-30 часов после операции, особенно после дентальной хирургии или вмешательств в полости рта. Пациенты должны быть предупреждены об опасности и иметь план лечения. Если доступно, две дозы С1-ингибитора концентрата, *ecallantide* или **icatibant** должны быть немедленно введены за 1-6ч до процедуры. Доза варьирует от 10 до 20 U/kg веса тела или 1000 U.

Андрогены (даназол, станозолол) могут быть использованы для краткосрочной профилактики, если риск хирургической процедуры является относительно низким и, если недоступны С1-ингибитора концентраты. Использовать их рекомендуется только в случае плановой операции. Преимуществами этих препаратов является простота применения и хорошая переносимость, недостатком – более низкая эффективность в сравнении с С1-ингибитора концентратами. Не назначаются беременным (кроме последнего триместра) или кормящим женщинам. Побочные эффекты включают менструальные нарушения, эмоциональную лабильность. Для краткосрочной профилактики андрогены назначают за 5 дней до и 2 дня после операции/процедуры. Рекомендуемые дозы даназола - 2.5-10mg/kg/day, maximum 600 mg;

станозолол - 4-6 mg/day). В прошлом использовалась транексамовая кислота per os 25 mg/kg 2-3 раза в день (maximum – 3-6 g в день).

Долгосрочная профилактика НАО.

Долгосрочная профилактика НАО включает в себя регулярное использование лекарственных средств для профилактики эпизодов ангиоотека у пациентов с подтвержденным НАО. С1-ингибитора концентрат или андрогены могут быть использованы для долговременной профилактики, выбор зависит от противопоказаний, побочных эффектов, факторов риска побочных эффектов, переносимости, ответа на вмешательство и дозы, необходимой для контроля обострений. PdC1-INH могут быть использованы для профилактики обострений НАО. В США и ЕС утверждено профилактическое использование pdC1-INH (Cinryze®) дважды в неделю. Этот препарат может применяться и по требованию, и для долговременной профилактики. С1-ингибитора концентрат, ecallantide или icatibant также могут быть использованы для долговременной профилактики. Долговременная профилактика дериватами андрогенов является эффективной, однако опасной своими андрогенными и анаболическими эффектами. Самое главное, андрогены могут быть причиной развития гепатитов и могут влиять на уровни сывороточных липидов. Перед началом долговременной профилактики андрогенами необходимо оценить общий анализ крови, анализ мочи, уровень печеночных трансаминаз, липидный профиль, кардиальные факторы риска, выполнить ультразвуковое исследование печени. Дозы андрогенов, необходимые для контроля НАО, могут варьировать от

100mg в день и 200 mg даназола 3 раза в день. Дозы выше 200 mg даназола в день ежедневно в течение длительного периода не рекомендуются. Дозы должны быть адекватны клиническому ответу. В период проведения профилактики и в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата необходимо мониторировать анализ крови, анализ мочи, липидный профиль, артериальное давление, ультразвуковое исследование печени.

Антифибринолитики не рекомендуются для долговременной профилактики. Тем не менее, они широко используются, особенно если противопоказаны андрогены, и могут иметь некоторый успех у небольшой части пациентов. Побочные эффекты обычно незначительные. Они включают желудочно-кишечные расстройства (могут быть снижены при приеме лекарства с пищей), миалгии и риск тромбозов. К противопоказаниям относятся тромбофилия, повышенный риск тромбоза или острый тромбоз. Рекомендуемая доза транексамовой кислоты - 30-50 mg/кг ежедневно в 2-3 приема (максимум – 6 грамм).

Первичная профилактика

Триггерные факторы имеют незначительные различия у детей и взрослых. Инфекции и механическая травма – наиболее частые триггерные факторы в детстве. Вакцинация может предупредить инфекционное заболевание и снизить риск возникновения АО. В более старшем возрасте инициировать развитие ангиоотека может прием ингибиторов АПФ. Раннее начало приема оральных эстрогенов также может приводить к развитию ангиоотека.

Заключение

Ангиоотек диагностируется, если у пациента отмечаются симптомы рецидивирующего ангиотека в отсутствие волдырей. Ангиоотек можно дифференцировать на основе конкретных характеристик. В первую очередь, необходимо определить, наследственный или приобретенный это отек. Ангиоотек следует рассматривать как наследственный при наличии определенных факторов риска. Такими факторами являются: 1) семейный анамнез ангиотека в пределах второй линии родства; 2) выявленная мутация SERPING1 или F12 гена в ассоциации с ангиотеком; 3) семейный дефицит C1-ингибитора. Все остальные формы ангиотека должны рассматриваться как приобретенные. Определены 7 специфических форм ангиотека двух категорий: приобретенного и наследственного. Ангиоотек должен быть диагностирован как: 1) приобретенный: 1.1 идиопатический гистаминергический приобретенный ангиоотек; 1.2 идиопатический негистаминергический приобретенный ангиоотек; 1.3 приобретенный ангиоотек, связанный с приемом ингибиторов АПФ; 1.4 приобретенный ангиоотек с дефицитом C1-ингибитора; 2) наследственный: 2.1 наследственный ангиоотек с дефицитом C1-ингибитора; 2.2 наследственный ангиоотек с FXII мутацией; 2.3 наследственный ангиоотек неизвестной природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bas, M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study / M. Bas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 68, №11. – P.1452 – 1459.
2. Boysen, H.B. Challenges of C1-Inhibitor Concentrate Self-Administration / H.B. Boysen [et al.] // J. Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – 161(suppl 1). – P. 21-25.
3. Caballero, T. Current Status of Implementation of Self-Administration Training in Various Regions of Europe, Canada and the USA in the Management of Hereditary Angioedema / T. Caballero [et al.] // J. Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – 161(suppl 1). – P. 10-16.
4. Charignon, D. Hereditary angioedema with F12 mutation: factors modifying the clinical phenotype / D. Charignon [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 69, №12. – P.1659 – 1665.
5. Cicardi, M. Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration / M. Cicardi [et al.] // J. Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – 161(suppl 1). – P. 3-9.
6. Cicardi, M. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group / M. Cicardi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 69, №5. – P.602 – 612.
7. Ertoý Karagol, H.I. Angioedema without urticaria in childhood / H.I. Ertoý Karagol [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2013. - Vol.24, №7. – P. 685 – 690.

8. Giardino, F. Use of subcutaneous-C1 INH for acute therapy and prophylaxis of a child with HAE / F. Giardino [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. - Vol.26, №3. – P. 296 – 297.
9. MacGinnite, A.J. Pediatric hereditary angioedema / A.J. MacGinnite // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2014. - Vol.25. – P. 420 – 427.
10. Maurer, M. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema / M. Maurer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 68, №6. – P. 816 – 819.
11. Schneider, L. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies / L. Schneider [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2013. - Vol.24. – P. 54 – 60.
12. Symons, C. Practical Approach to Self-Administration of Intravenous C1-INH Concentrate: A Nursing Perspective / C. Symons [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* – 2013. – 161(suppl 1). – P. 17-20.
13. Timothy, J.C. Recent Advances in Hereditary Angioedema Self-Administration Treatment: Summary of an International Hereditary Angioedema Expert Meeting / J.C. Timothy [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* – 2013. – 161(suppl 1). – P. 602-616.
14. Zuberbier, T. The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update/ T. Zuberbier [et al.] // *J. Allergy*. – 2014. - Vol. 69, №7. – P. 868 – 887.

Учебное издание

Маслова Людмила Вячеславовна

КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.Н. Маслова

Подписано в печать 09. 09. 2016. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,02. Уч.- изд. л. 2,38. Тираж 50 экз. Заказ 230.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.