

48. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи. Лазерная медицина. 2011; 1: 33—7.
49. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Садовская М.В., Рябов М.В. Опыт применения фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи различных локализаций с фотосенсибилизатором фотодитазин. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 2: 31—32.
50. Гейниц А.В., Странадко Е.Ф. Возможности фотодинамической терапии с фотодитазин в онкологии. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 2: 31—32.
51. Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск; 2005.
52. Странадко Е.Ф., Армичев А.В., Гейниц А.В. Источники света для фотодинамической терапии. Лазерная медицина. 2011; 3: 63—9.
53. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом. Российские медицинские вести. 2009; 1: 62—8.
54. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин. Российский биотерапевтический журнал. 2008; 4: 7—11.
55. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров. Лазерная медицина. 2006; 2: 4—10.
56. Strnadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Radaev A.A. Photodynamic therapy for skin cancer with chlorine derivatives under the outpatient conditions. Photodiag. Photodyn. Ther. 2008; 5(Suppl. 1): 24.
57. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н., Мионов А.Ф., Н.А. Маркичев, М.В. Рябов. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии. Российский онкологический журнал. 1999; 4: 13—8.
58. Smucler R., Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. J. Lasers Surg. Med. 2008; 40(2): 153—8.
59. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.
60. Hurlimann A.F., Hanggi G., Panizzon R.G. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevulini acid in a nanocolloid lotion. Dermatol. 1998; 197(3): 248—54.

Поступила 12.06.13

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.514-036.12-092:612.017.1

Хроническая крапивница как аутоиммунное заболевание

П.В. Колхир¹, О.Ю. Олисова², Н.Г. Кочергин^{1, 2}, Д.В. Игнатъев³

¹Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов (зав. — проф. Н.Г. Кочергин) Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ³кожно-венерологическое отделение клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (дир. — проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Обзор литературы посвящен особенностям патогенеза аутоиммунной крапивницы и истории ее выделения как отдельной формы заболевания. Приведенные данные позволят улучшить информированность специалистов об аутоиммунной крапивнице и оптимизировать ее диагностику и лечение. Различные аутоиммунные заболевания могут проявляться симптомами хронической крапивницы, с другой стороны, сама крапивница имеет аутоиммунную основу в 30—40% случаев. При этом считается, что заболевание связано с наличием аутоантител — анти-FcεRI и реже анти-IgE. Важно дифференцировать аутоиммунную крапивницу от других форм заболевания путем проведения теста с внутрикожным введением аутологичной сыворотки и исследований in vitro. Для нее характерны более тяжелое и длительное течение и устойчивость к лечению антигистаминными препаратами. Во многих случаях диагноз аутоиммунной крапивницы позволяет не осуществлять дальнейшие исследования для поиска причины заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунная крапивница, история, патогенез, хроническая крапивница, тест с аутологичной сывороткой

Сведения об авторах:

Колхир Павел Владимирович — кандидат мед. наук, старший научный сотрудник (arthate@yandex.ru); Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор; Кочергин Николай Георгиевич — доктор мед. наук, профессор; Игнатъев Дмитрий Владимирович — врач.

CHRONIC URTICARIA AS AN AUTOIMMUNE DISEASE*P.V. Kolkhir, O.Yu. Olsiva, N.G. Kochergin, D.V. Ignatyev*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The authors of this review of literature discuss the pathogenesis of autoimmune urticaria and the history of its distinguishing as a nosological entity. These data on autoimmune urticaria will be useful for specialists and will promote optimization of its diagnosis and therapy. Some autoimmune diseases can manifest by symptoms of chronic urticaria; on the other hand, urticaria is autoimmune in 30–40% cases. In addition, it is assumed that the disease is associated with the presence of autoantibodies — anti-FcεRI and (rarely) anti-IgE. It is essential to differentiate autoimmune urticaria from other disease forms by intradermal test with autoimmune serum and in vitro studies. It is characterized by a more severe prolonged course and resistance to antihistaminic therapy. In many cases the diagnosis of autoimmune urticaria allows discontinuing further tests, aimed at detection of the disease cause.

Key words: *autoimmune urticaria, history, pathogenesis, chronic urticaria, autologous serum skin test*

В настоящее время считается, что около 30–40% случаев идиопатической хронической крапивницы (ХК) связано с аутоиммунными реакциями, обусловленными наличием аутоантител — анти-FcεRI и реже анти-IgE. Эти функциональные аутоантитела приводят к активации тучных клеток и базофилов и выделению гистамина и других провоспалительных медиаторов [1, 2].

Непрямое доказательство того, что ХК может иметь аутоиммунную природу, существовало много лет. Еще в 1983 г. А. Leznof и соавт. [3] обнаружили связь между аутоиммунным тиреоидитом и ХК/ангиоотекотом (АО), а в 1989 г. те же авторы [4] выявили такой сочетанный синдром у 15% пациентов с антитиреоидными антителами [1, 3, 4]. В других исследованиях также отмечали не прямое свидетельство связи между аутоиммунным тиреоидитом и ХК [4], а также увеличение частоты DRB1*04, 11 аллелей HLA класса II при ХК, что подтвердило предположения о возможной роли аутоиммунитета при этом заболевании [5]. К настоящему времени, по данным разных авторов, частота выявления аутоиммунных антител (антимикросомальных и антитиреоглобулиновых) у пациентов с ХК варьирует от 5 до 90%. В клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова мы наблюдаем высокий уровень антитиреоидных антител у каждого 3–5-го пациента с ХК.

Случай сочетания ХК с аутоиммунным тиреоидитом представлен на **рис. 1**.

Также считалось, что образование волдырей при ХК связано с выделением гистамина и других медиаторов из тучных клеток кожи [6, 7], поэтому выдвигалась гипотеза, что ХК может быть результатом действия циркулирующих в крови гистаминвысвобождающих факторов, в частности аутоантител.

К основным историческим этапам изучения звеньев патогенеза аутоиммунной ХК можно отнести следующие:

- выявление нарушения функции и уменьшения количества базофилов крови;
- доказательство участия циркулирующих гистаминвысвобождающих факторов;
- доказательство участия аутоантител в возникновении сывороточной гистаминвысвобождающей активности;
- предполагаемое участие системы комплемента.

Выявление нарушения функции и уменьшения количества базофилов

Предположение о причинной роли антител при ХК было высказано еще в 1962 г., когда шведский дерматолог Н. Rorsman [8] сообщил о выраженной базопении (количество базофилов в крови менее $0,01 \cdot 10^9/\text{л}$) у некоторых пациентов с ХК и отсутствия ее при физических видах крапивницы. Автор предположил, что такая базопения может быть связана с возможными реакциями антиген—антитело, сопровождающимися дегрануляцией базофильных лейкоцитов.

В 1974 г. М. Greaves и соавт. [9] отметили, что у пациентов с ХК наблюдается снижение ответа базофилов на анти-IgE (гипореактивность) и нарушение выделения гистамина, а позже F. Kern и L. Lichtenstein [10] подтвердили, что в суспензии базофилов крови больного с ХК отсутствовала или была существенно снижена базофилвысвобождающая активность, провоцируемая анти-IgE. Это открытие предполагало десенсиитизацию (снижение способности клеток выделять медиаторы в ответ на стимул) базофилов, но его важность не была оценена. Сегодня мы знаем, что десенсиитизация базофилов вместе с параллельным снижением их числа при ХК возникает в том числе из-за действия циркулирующих гистаминвысвобождающих аутоантител [11].

В 2005 г. Е. Liquin и соавт. [12] подтвердили гипореактивность базофилов на анти-IgE, но выявили гиперреактивность клеток на сыворотку крови больного. В 2007 г. В. Vonakis и соавт. [13] сообщили о гипореактивности базофилов почти у половины субпопуляции пациентов с ХК, что авторы связали с выраженной активностью фермента SHIP (гомолога 2-инозитолфосфатазы семейства Src), который дефосфолирует киназы, такие как Syk, и тем самым уменьшает реактивность клеток.

Доказательство участия циркулирующих гистаминвысвобождающих факторов

Идея, что аутоантитела, направленные против эпитопов на тучных клетках и базофилах, могут быть важной причиной высвобождения гистамина при ХК, известна достаточно давно. Еще в 1988 г. В. Gruber и соавт. [14] обнаружили аутоантитела IgG, направленные против IgE, более чем у 50% пациентов с холодовой крапивницей. Такие антитела также были выявлены у пациентов с ХК и уртикарным ва-



Рис. 1. Аутоиммунная крапивница у пациентки с аутоиммунным тиреоидитом.

скулитом. Но ни одна из сывороток при внутрикожном (в/к) введении не привела к немедленному ответу — появлению волдыря и гиперемии. У 1 больного с холодовой крапивницей выделение гистамина из базофилов было связано с сывороточным IgM. Кроме того, роль IgM и IgG как анти-IgE и активаторов тучных клеток и базофилов также рассматривалась при atopическом дерматите [15].

В механизме развития ХК предполагалось участие других неиммуноглобулиновых гистаминвысвобождающих факторов, таких как IgE-связанный гистаминвысвобождающий [16] и цитокиноподобный [17]. Однако на данном этапе развития науки не было никаких убедительных доказательств того, что аутоантитела и другие гистаминвысвобождающие факторы, обнаруживаемые при ХК, служили чем-то большим, чем просто пассивными звеньями патогенеза при этом заболевании.

Доказательство участия аутоантител в возникновении сывороточной гистаминвысвобождающей активности

С. Grattan и соавт. в 1986 г. [18] впервые описали появление реакции волдырь—гиперемия—зуд при в/к введении сыворотки у некоторых (но не всех) больных ХК этим же лицам в непораженные участки кожи. Положительный ответ наблюдался у 7 из 12 пациентов; такой результат мог быть получен только в активной фазе крапивницы. Результаты ранних исследований этой реакции позволили предположить ее связь с гистаминвысвобождающими аутоантителами, имеющими характеристики анти-IgE [19]. Считается, что у пациентов с положительным ответом на аутологичную сыворотку волдыри возникали из-за способности этих аутоантител перекрестно реагировать с IgE, связанными с тучными клетками кожи, тем самым вызывая их активацию и высвобождение гистамина и других биологически активных веществ.

Это открытие привело к возобновлению интереса ученых к изучению циркулирующих вазоактивных факторов в крови у больных ХК [16, 17]. М. Hide и соавт. в 1993 г. [20], а впоследствии Е. Fiebigel и соавт. [21], L. Tong и соавт. [22] обнаружили в сыворотке у 30—50% больных ХК циркулирующие гистаминвысвобождающие факторы с характеристиками антител к FcεRI класса IgG. Непрямое доказательство их участия в патогенезе ХК, наблюдаемое при

положительном пассивном переносе и проведении внутрикожного теста с аутосывороткой [23], подтвердило мнение, что эти антитела служат причиной образования волдырей и зуда у тех пациентов, у кого в крови они определяются. В связи с полученными научными данными все чаще начали употреблять термин «аутоиммунная крапивница», определяя некоторые формы ХК как аутоиммунное заболевание, хотя, возможно, повсеместное внедрение данного определения не было полностью оправдано из-за отсутствия ясного понимания механизма его развития.

Последующий анализ гистаминвысвобождающей активности сыворотки 4 больных ХК показал, что она содержала IgG реже IgM с новой структурой и эпитопами. Эксперименты по ингибированию с использованием человеческого рекомбинантного экстрацеллюлярного фрагмента α-субъединицы высокоаффинного рецептора IgE (FcεRIα) позволили выделить аутоантитела, направленные против FcαRI. Было показано, что эти аутоантитела перекрестно связываются с α-субъединицами FcεRI на тучных клетках и базофилах [20]. Есть предположение, что перекрестно реагирующие аутоантитела, направленные против α-цепи FcεRI и приводящие к активации тучных клеток, могут играть важную роль в патогенетическом механизме ХК.

N. Nimii и соавт. [24] обследовали 163 больных ХК, из которых у 98 (60%) тест с аутосывороткой был положительный. В 38 (23%) сывороток гистамин выделялся из большинства базофилов, что служило индикатором присутствия функциональных анти-FcεRI-, анти-IgE-антител или и тех и других.

Результаты этого и других исследований с учетом гистологического определения дегрануляции тучных клеток кожи после в/к инъекции аутологичной сыворотки [25] дают веские доказательства, что анти-FcεRI-антитела играют важную роль в патогенезе ХК и, по-видимому, обладают выраженной гистаминвысвобождающей активностью. Во многих исследованиях положительный результат теста с аутосывороткой был достоверно связан с этими антителами. С другой стороны, вначале такие аутоантитела не обнаруживались у здоровых лиц или пациентов с физической крапивницей [26], хотя в дальнейших исследованиях они выявлялись у некоторых пациентов без крапивницы, но с аллергическими заболеваниями, а также у здоровых добровольцев [27—31]. Важность определения этих аутоантител несомненна, но все еще требует дальнейшего изучения.

Такие антитела были характерны для больных другими аутоиммунными заболеваниями (вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, дерматомиозит, системная красная волчанка), но в отличие от больных крапивницей они принадлежали не к подтипу IgG₁ или IgG₃, а к IgG₂ или IgG₄ и были не функциональными (т. е. не обладающими гистаминвысвобождающей активностью) [32].

Участие системы комплемента в патогенезе аутоиммунной крапивницы

Обнаружено, что компонент комплемента C5a может играть ключевую роль в выделении гиста-

мина из нормальных человеческих базофилов *in vitro* [33]. В настоящее время есть достаточно веские основания полагать, что выделение гистамина из тучных клеток или базофилов, связанное с анти-FcεRI-аутоантителами, также опосредовано через активацию комплемента и выделение C5a [34, 35].

Диагностика аутоиммунной крапивницы

Физикальный осмотр обычно малоинформативен при проведении дифференциальной диагностики между аутоиммунной и другими видами крапивницы. Биопсия кожи также мало полезна, и ее результаты практически не различаются при разных видах заболевания.

Диагноз аутоиммунной крапивницы можно подтвердить с помощью тестов *in vitro* и теста с аутосывороткой. Последний характеризуется как чувствительный, быстрый и простой в выполнении кожный провокационный тест (рис. 2). Он заключается во в/к введении 50 мкл (0,05 мл) аутологичной сыворотки крови пациента в область передней поверхности его предплечья (гистамин и физиологический раствор используют как контроль). У пациентов с аутоиммунной крапивницей положительный результат теста будет в виде волдыря с эритемой. Техника проведения теста и другие особенности подробно изложены в ряде публикаций [1, 36].

Кожный тест с аутологичной сывороткой впервые был проведен и описан в 1986 г. [18], после чего получил широкое международное признание как клинический тест, положительный результат которого демонстрирует наличие циркулирующих эндогенных провоспалительных или индуцирующих волдыри факторов у больных крапивницей.

Этот кожный тест позволяет *in vivo* выявить аутореактивность сыворотки больных ХК, поэтому он часто рекомендуется как информативный начальный скрининговый тест для диагностики аутоиммунной крапивницы [37]. Аутореактивность проявляется в виде зудящего волдыря и эритемы в месте в/к введения аутологичной сыворотки. Положительный результат теста можно объяснить активацией тучных или других клеток кожи и высвобождения ими гистамина и других биологически активных веществ под воздействием эндогенных факторов — аутоантител (анти-FcεRI и анти-IgE), находящихся в сыворотке больных аутоиммунной крапивницей. Тем не менее нужно понимать, что аутореактивность еще не окончательное подтверждение аутоиммунной крапивницы, а ее определение — первый шаг в диагностике этой формы крапивницы, свидетельствующий только о возможном наличии аутоантител, активирующих тучные клетки у больных ХК. В дальнейшем наличие функциональных аутоантител при возможности нужно подтверждать с помощью методов диагностики *in vitro*: теста высвобождения гистамина и иммуноблотинга или иммуноферментного анализа (определение специфичности аутоантител).

Тест часто интерпретируют упрощенно, как позволяющий выявить функциональные аутоантитела, подтвердить диагноз аутоиммунной крапивницы с последующим ожиданием хорошего эффекта от им-



Рис. 2. Положительный результат теста с аутологичной сывороткой у пациента с аутоиммунной крапивницей и целиакией (реакция на сыворотку в виде папулы и эритемы наблюдается в областях, отмеченных буквами «с» — сыворотка).

муномодулирующей терапии. Тем не менее основательные научные доказательства для такого подхода пока отсутствуют. Это связано с некоторым расхождением в интерпретации и оценке важности теста в клинической практике, а также отсутствием его стандартизации. Более того, несмотря на предполагаемую первоочередную роль теста с аутологичной сывороткой в диагностике аутоиммунной крапивницы, диагноз последней, как отмечено выше, также должен включать клинический, иммунологический и другие лабораторные критерии, которые к настоящему времени пока формально не определены. Кроме того, необходимо учитывать, что положительный тест может быть связан с другими гистаминвысвобождающими факторами, которые изучаются в настоящее время.

У взрослых пациентов с ХК частота положительных тестов с аутологичной сывороткой (TAC⁺) варьирует от 4,1 до 76,5% в зависимости от критериев оценки положительной реакции; среднее значение для этой группы пациентов составляет 43,5—45,5% [36].

У детей с ХК распространенность положительных ответов изучена намного меньше. В одном исследовании у всех 4 детей с ХК наблюдался TAC⁺ [29], в другом — у 22 (44,9%) из 49 [38], в третьем — у 18 (40,9%) из 44 детей [39].

У взрослых пациентов с аллергическими и некоторыми другими заболеваниями дыхательной системы в отдельных исследованиях была показана высокая частота TAC⁺ (30—50%), которая в детской популяции оказалась еще выше (до 80%) [27—31].

В 2 исследованиях у 40—50% здоровых добровольцев также получены положительные результаты теста [29, 31]. Клиническое значение такого открытия пока неясно, тем не менее представляет интерес наблюдение таких пациентов, чтобы выяснить, служит ли наличие аутоантител фактором риска развития ХК в дальнейшем и будут ли выявляться эти аутоантитела не только в тесте с аутологичной сывороткой, но и в тесте высвобождения гистамина *in vitro*.

Не выявлено связи между ответом на тест и полом, возрастом, личным или семейным анамнезом atopического заболевания и временем начала забо-

лечения [38—40]. Тем не менее в одном исследовании показана бóльшая распространенность ТАС⁺ у женщин (76%), чем у мужчин (35%) [41].

Остается не до конца ясно, каким образом связан положительный ответ на тест с тяжестью заболевания. В нескольких исследованиях было показано, что пациенты с ТАС⁺ страдали от более тяжелого и длительного течения ХК, у них чаще появлялись системные симптомы и потребность в антигистаминной терапии была выше, чем у пациентов с ТАС⁻ [42—44]. Несмотря на то что в других исследованиях такой зависимости не отмечено [40, 45], принято считать, что у пациентов с ТАС⁺ крапивница протекает более тяжело, более длительно и плохо поддается лечению антигистаминными средствами.

В одном исследовании тест с аутологичной сывороткой оставался положительным даже после наступления ремиссии крапивницы [40], а в другом — наоборот становился отрицательным [25].

В некоторых исследованиях наблюдалась статистически значимая связь между положительным тестом с аутологичной сывороткой и наличием антитиреоидных аутоантител при ХК [46, 47], в других — такой связи не отмечали [40, 43].

Есть научные доказательства, подтверждающие связь между определенными молекулами HLA класса II и ХК, что позволяет предположить генетический компонент в патогенезе ХК [5, 48]. Отмечено выраженное увеличение частоты гена *DRB1*04* и связанного с ним аллеля *DQB1*0302* у больных ХК с ТАС⁺ по сравнению с больными ХК с ТАС⁻ и здоровыми добровольцами. Генотипы HLA тесно связаны с аутоиммунным заболеванием, что свидетельствует в пользу гипотезы об аутоиммунном генезе крапивницы.

В настоящее время для определения аутореактивности при ХК также используются тесты *in vitro* и, в частности, тест высвобождения гистамина из базофилов здоровых доноров (с низким и высоким содержанием IgE в крови) под действием сыворотки больных крапивницей [20, 24, 35].

При низком уровне IgE повышается вероятность взаимодействия анти-FcεRI-аутоантител сыворотки с высокоаффинными IgE-рецепторами, при высоком уровне IgE у донора возможно выявление анти-IgE-антител, так как рецепторы насыщены IgE. Иногда в качестве праймирующего агента используется IL-3.

Простого количественного теста для выявления анти-FcεRI- и анти-IgE-аутоантител пока не существует. К сожалению, в России на момент публикации обзора тесты *in vitro* для определения наличия аутоантител и их уровня проводятся только в крупных специализированных лабораториях с научными целями, хотя ситуация может измениться в самом ближайшем будущем.

Проведение внутрикожного теста с аутологичной сывороткой и теста высвобождения гистамина из базофилов доноров под воздействием сыворотки больного считается «золотым стандартом» диагностики аутоиммунной крапивницы.

У пациентов с функциональными аутоантителами часто наблюдается базопения [8]. Тем не менее уровень базофилов может быть настолько низким, что его

трудно адекватно измерить в качестве диагностического маркера аутоиммунной крапивницы с помощью обычного анализатора крови, который применяется в большинстве медицинских учреждений.

Другие исследования при аутоиммунной крапивнице проводятся согласно стандартного плана обследования больного ХК и подробно описаны в различных публикациях [1, 36].

Лечение аутоиммунной крапивницы

Характерные особенности аутоиммунной крапивницы — длительное течение и устойчивость к антигистаминной терапии. Важно объяснять пациенту природу заболевания, чтобы устранить необоснованные страхи о возможных угрожающих жизни причинах или исключить ненужные исследования. Неседативные антигистаминные препараты 2-го поколения (с учетом суточного появления зуда и высыпаний) применяются в первой линии терапии заболевания. Во многих случаях для контроля симптомов требуется увеличение дневных доз препаратов, вплоть до 4-кратных, добавлением седативного блокатора H₁-гистаминовых рецепторов (H₁-БГ) на ночь. У пациентов с сохраняющимися симптомами, выраженным зудом, АО, нарушением качества жизни необходимо увеличить дозу антигистаминных препаратов (в том числе 1-го поколения) или назначить короткий курс иммуносупрессивной терапии. Системные глюкокортикостероиды часто не оказывают ожидаемого действия и дают выраженные побочные эффекты, поэтому должны использоваться только в редких случаях. Хорошей альтернативой служит циклоспорин, эффективность которого у пациентов с аутоиммунной крапивницей была доказана в рандомизированных клинических исследованиях [49]. Противопоказаниями к назначению препарата являются нарушение функции почек, рак и некоторые другие. Препарат следует использовать с особой осторожностью у пациентов с гипертензией или гиперлипидемией.

У пациентов с противопоказаниями к приему циклоспорина альтернативой может служить назначение внутривенно иммуноглобулина или плазмаферез.

Обсуждение и заключение

Таким образом, у 25—60% [22] пациентов с аутоиммунной крапивницей обнаруживаются аутоантитела, направленные против высокоаффинных IgE-рецепторов тучных клеток и базофилов (анти-FcεRI) и молекул IgE (анти-IgE). Роль этих аутоантител пока до конца не известна, хотя уже нет никаких сомнений, что они являются важным звеном патогенеза аутоиммунной крапивницы.

С другой стороны, у многих больных ХК с предполагаемым аутоиммунным или аутореактивным механизмом развития не выявлялись анти-IgE- или анти-FcεRI-антитела с помощью иммуноблоттинга или ELISA [42]. Циркулирующие гистаминвысвобождающие факторы, которые приводили к появлению крапивницы у таких пациентов, еще только предстоит изучить. Возможно, у некоторых больных положительная реакция на внутрикожное введение



Рис. 3. Уртикарные высыпания у пациентки с семейной аутоиммунной крапивницей и сопутствующими аутоиммунным тиреоидитом, целиакией и анемией.

аутосыворотки связана с действием таких компонентов сыворотки, как специфический фактор тучных клеток или вазоактивные кининоподобные продукты, образующиеся в процессе коагуляции.

ХК, связанная с аутоиммунными реакциями, часто склонна к длительному, хроническому течению по сравнению с остальными формами ХК. Кроме того, у пациентов с аутоиммунной крапивницей иногда обнаруживают другие аутоиммунные заболевания, например аутоиммунный тиреоидит [35], системную красную волчанку, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, витилиго, пернициозную анемию, инсулинзависимый сахарный диабет и др. [50]. Есть сообщения о семейных случаях аутоиммунной крапивницы, сопутствующего аутоиммунного тиреоидита и целиакии (рис. 3) [51]. Частота данных болезней и выявления характерных для них аутоиммунных маркеров (ревматоидный фактор, антитиреоидные и антинуклеарные антитела и др.) выше у пациентов с подтвержденным наличием гистаминвысвобождающих аутоантител, чем без него [44].

Обобщая вышесказанное, можно сформулировать несколько ключевых положений:

- Аутоантитела приводят к выделению гистамина из тучных клеток и базофилов [20, 24]. Основными методами их выявления служат тест с аутологичной сывороткой *in vivo* и тесты *in vitro*.
- Уровень аутоантител в плазме коррелирует с тяжестью крапивницы [52], а удаление аутоантител обычно приводит к ремиссии заболевания [53].
- У пациентов с аутоиммунной крапивницей часто присутствуют тиреоидные и антинуклеарные антитела, что может указывать на развитие других аутоиммунных заболеваний, например аутоиммунного тиреоидита.
- Анти-FcεRI-аутоантитела, как правило, не обнаруживаются у здоровых лиц, пациентов с аллергией или с другими типами ХК [20, 22, 24]. Они могут быть причиной волдыря и эритемы при в/к введении аутологичной сыворотки от пациента с аутоиммунной крапивницей здоровым добровольцам [23] и пациентам, страдающим аллергией [27, 31].

Таким образом, согласно существующим в настоящее время научным доказательствам, хроническая аутоиммунная крапивница соответствует многим, но не всем критериям аутоиммунного заболевания

и ее патогенетические факторы, за исключением аутоантител, пока остаются неясными. Кроме того, затруднения вызывает диагностика этой формы крапивницы. Тест с аутологичной сывороткой характеризуется средней специфичностью и чувствительностью, но, как сказано выше, является индикатором присутствия циркулирующих вазоактивных факторов, к которым относят не только аутоантитела. Функциональные исследования *in vitro* малодоступны и надежность их страдает от изменчивости между базофилами или тучными клетками донора и иммунологически выявляемыми аутоантителами сыворотки больного, которые могут быть, а могут и не быть функциональными. Надеемся, что в ближайшем будущем удастся разработать надежный и легкодоступный тест *in vitro* для диагностики этой, безусловно, этой формы крапивницы.

Выявление аутоиммунной причины заболевания позволяет:

1. Не проводить ненужные и зачастую дорогостоящие исследования для поиска других причин крапивницы.
2. Успокоить пациента, объяснив природу заболевания и избавив от лишних страхов.
3. Исключить бесполезные ограничения в диете.
4. Назначить лечение с учетом особенностей патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M., Knol E. F., Maurer M., Raap U., et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013; 68(1): 27—36.
2. Goh C.L., Tan K.T. Chronic autoimmune urticaria: Where we stand? *Indian J. Dermatol.* 2009; 54(3): 269—74.
3. Leznoff A., Josse R.G., Denburg J., Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch. Dermatol.* 1983; 119(8): 636—40.
4. Leznoff A., Sussman G.L. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84(1): 66—71.
5. O'Donnell B.F., O'Neill C.M., Francis D.M., Niimi N., Barr R.M., Barlow R.J., et al. Human leukocyte antigen class 2 associations in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140(5): 853—8.
6. Juhlin L., Shelley W.B. Role of mast cell and basophil in cold urticaria with associated systemic reactions. *JAMA*. 1961; 177: 371—7.
7. Kaplan A.P., Horakova Z., Katz S.I. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1978; 61(6): 350—4.
8. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergologica*. 1962; 17: 168—84.
9. Greaves M.W., Plummer V.M., McLaughlan P., Stanworth D.R. Serum and cell bound IgE in chronic urticaria. *Clin. Allergy* 1974; 4(3): 265—71.
10. Kern F., Lichtenstein L.M. Defective histamine release in chronic urticaria. *J. Clin. Invest.* 1976; 57(5): 1369—77.
11. Sabroe R.A., Francis D.M., Barr R.M., Black A.K., Greaves M.V. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine release ability in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102(4): 651—5.
12. Luquin E., Kaplan A.P., Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35(4): 456—80.
13. Vonakis B.M., Vasagar K., Gibbons S.P.Jr., Gober L., Sterba P.M., Chang H., et al. Basophil FcεpsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases

- in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119(2): 441—8.
14. Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J., Agnello V., Kaplan A.P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 90(2): 213—7.
 15. Marone G., Casolaro V., Pganelli R., Quinti I. IgG anti-IgE from atopic dermatitis induces mediator release from basophils and mast cells. *J. Invest. Dermatol.* 1989; 3(2): 246—52.
 16. MacDonald S.M., Rafnar T., Langdon J., Lichtenstein S.M. Molecular identification of an IgE-dependent histamine releasing factor. *Science* 1995; 269(5224): 688—70.
 17. Claveau J., Lavoie A., Brunet C., Bédard P.M., Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine releasing factor to pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92(1): 135—7.
 18. Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P., Kennedy C.T., Bradford J.W. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria — a clinical, immunological and histological evaluation. *Br. J. Dermatol.* 1986; 114(5): 583—90.
 19. Grattan C.E., Francis D.M., Hide M., Greaves M.W. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy.* 1991; 21(6): 695—704.
 20. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., Hakimi J., Kochan J.P., Greaves M.W. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(22): 1599—604.
 21. Fiebiger E., Maurer D., Holub H., Reininger B., Hartmann G., Woisetschlager M., et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J. Clin. Invest.* 1995; 96(6): 2606—12.
 22. Tong L.J., Balakrishnan G., Kochan J.P., Kiné J.P., Kaplan A.P. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99(4): 461—5.
 23. Grattan C.E.H., Francis D.M. Autoimmune urticaria. *Adv. Dermatol.* 1999; 15(3): 311—40.
 24. Niimi N., Francis D.M., Kermani F., O'Donnell B.F., Hide M., Kobza-Black A., et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 106(5): 1001—10.
 25. Grattan C.E., Boon A.P., Eady R.A.J., Winkelmann R.K. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late phase reactions. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1990; 93(2—3): 198—204.
 26. Sabroe R.A., Fiebiger E., Francis D.M., Maurer D., Seed P.T., Grattan C.E., et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(3): 492—9.
 27. Jang A.S., Park J.S., Lee J.H., Park S.W., Kim D.J., Park C.S. Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* 2007; 74(3): 293—6.
 28. Tedeschi A., Comi A.L., Lorini M., Tosini C., Miadonna A. Autologous serum skin test reactivity in patients with nonallergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35(7): 849—53.
 29. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 133(1): 29—39.
 30. Comi A.L., Tedeschi A., Lorini M., Miadonna A. Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101(12): 2526—33.
 31. Guttman-Yassky E., Bergman R., Maor C., Mamorsky M., Pollack S., Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21(1): 35—9.
 32. Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. Anti-FcεRIa autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(1): 243—51.
 33. Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(1): 169—172.
 34. Kikuchi Y., Kaplan A.P. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1): 114—8.
 35. Kikuchi Y., Kaplan A.P. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107(6): 1056—62.
 36. Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., Sabroe R.A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C.E. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in Urticaria. *Allergy* 2009; 64(9): 1256—60.
 37. Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M., Barr R.M., Kobza Black A., Greaves M.W. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140(3): 446—52.
 38. Brunetti L., Francavilla R., Miniello V.L., Platzer M. H., Rizzi D., Lospalluti M. L., et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114(4): 922—7.
 39. Du Toit G., Prescott R., Lawrence P., Johar A., Brown G., Weinberg E.G., et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(2): 341—4.
 40. Kulthanan K., Jiamton S., Gorvanich T., Pinkaew S. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2006; 24(4): 201—6.
 41. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111(2): 425—6.
 42. Staubach P., Onnen K., Vonend A., Metz M., Siebenhaar F., Tschentscher I., et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006; 212(2): 150—5.
 43. Caproni M., Volpi W., Giomi B., Cardinali C., Antiga E., Melani L., et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm. Venereol.* 2004; 84(4): 288—90.
 44. Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M., Barr R.M., Black A.K., Greaves M.W., et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40(3): 443—50.
 45. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M., Vonend A., Metz M., Magerl M., et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154(2): 294—7.
 46. Bakos N., Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42(8): 613—615.
 47. Magen E., Mishal J., Schlesinger M., Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12(5): 567—71.
 48. Oztas P., Onder M., Gonen S., Oztas M.O., Soylemezoglu O. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? (chronic urticaria and HLA class II). *Yonsei. Med. J.* 2004; 45(3): 392—5.
 49. Grattan C.E., O'Donnell B.F., Francis D.M., Niimi N., Barlow R.J., Seed P.T., et al. Randomised double blind study of cyclosporine in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(2): 365—72.
 50. Spector J., Lilly S., Nemirovsky D., Shepherd R., German D.C. Prodromal Urticaria with Seronegative Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 1997; 3(4): 234—6.
 51. Levine A., Dalal I., Bujanover Y. Celiac Disease Associated With Familial Chronic Urticaria and Thyroid Autoimmunity. *Child. Pediatrics* 1999; 104(2): e25.
 52. O'Donnell B.F., Barr R.M., Black A.K., Francis D.M., Kermani F., Niimi N., et al. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1998; 138(1): 101—6.
 53. Grattan C.E., Francis D.M., Slater N.G., et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339(8801): 1078—80.