

Прогноз, как правило, благоприятный, течение которого улучшается в пожилом возрасте, когда ослабляется активность апокриновых желез.

Приводим наше клиническое наблюдение хромгидроза.

Больной К., 65 лет, обратился к дерматологу с жалобами на окрашивание одежды и кожи подмышечных областей, ладоней и стоп, которые беспокоят пациента около 3 мес. Отмечает значительное ослабление окрашивания после посещения бани. Из анамнеза установлено, что в течение нескольких лет ежедневно употреблял в пищу ламинарию и тыкву.

Из сопутствующей патологии: хронический панкреатит, хронический холецистит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, кисты почек, хронический цистит.

При осмотре кожный процесс носит распространенный характер: на коже подмышечных впадин (рис. 1), ладоней (рис. 2) и подошв имеются желтые пятна с нечеткими краями в виде подтеков, особенно в подмышечных областях. Капли пота быстро высыхают и не имеют запаха.

Пациенту были назначены сорбенты, фосфоглив, энтеросан; наружно эритромициновая мазь, а также ципрофлоксацин по поводу урологической патологии.

В результате лечения в течение 2 нед наступило клиническое выздоровление.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дарье Ж. *Основы дерматологии*. Пер. с франц. М.–Л.: Государственное издательство; 1930: 572–3.
2. Иванов О.Л., ред. *Кожные и венерические болезни*. Справочник. М.: Медицина; 1997.
4. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т.1: 800–1.
5. <http://gidroz.ru/vidy/zheltoe-potootdelenie.html> (доступ 20.06.16).

## REFERENCES

1. Darier J. The basics of dermatology. Transl. from French. Moscow–Leningrad: State publishing house; 1930: 572–3. (in Russian)
2. Ivanov O.L., ed. Skin and venerologic diseases. Moscow: Medicine; 1997. (in Russian)
3. Perez Tato B., Zamora Martinez E., Sanchez Albusua B., Perez Gonzalez Y.C., Polimon Olabarrieta I., Marinero Escobedo S., Fernandez Lopez P. Facial and axillary apocrine chromhidrosis. *Dermatol. Online J.* 2012; 18(3): 13.
4. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Transl. from Engl. Moscow: BINOM; 2012. т.1: 800–1. (in Russian)
5. <http://gidroz.ru/vidy/zheltoe-potootdelenie.html>, 20.06.2016.

Поступила 04.08.16

Принята к печати 20.09.16

## ДЕБЮТ

© МИНКИНА Е.В., 2016

УДК 616.514-036.12-02-085

Минкина Е.В.

## ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Россия

*В Российской Федерации крапивница занимает 3-е место после бронхиальной астмы и поллиноза, а частота заболевания составляет 15,3–31%, на хроническую крапивницу приходится 41,3%, на ангиоотек – 58,7%. Проблема выявления причины заболевания и лечения представляет трудности и на сегодняшний день. В 80–85% случаев причину хронической спонтанной крапивницы так и не удается найти. Представлен обзор литературы по основным вопросам этиологии, патогенеза, диагностики, международные и отечественные рекомендации по лечению хронической спонтанной крапивницы.*

**Ключевые слова:** хроническая спонтанная крапивница; этиология; патогенез; международные рекомендации по лечению хронической крапивницы.

**Для цитирования:** Минкина Е.В. Хроническая спонтанная крапивница. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(5): 307-310. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-307-310>

### Для корреспонденции:

Минкина Екатерина Владимировна, студентка в ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: [artofscience@yandex.ru](mailto:artofscience@yandex.ru).

### For correspondence:

Minkina Ekaterina V., student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: [artofscience@yandex.ru](mailto:artofscience@yandex.ru).

### Information about authors:

Minkina E.V., <https://orcid.org/0000-0003-2877-1870>.

**Minkina E.V.****CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

*Urticaria is a common disorder. Urticaria ranks 3<sup>rd</sup> place in Russia after bronchial asthma and pollinosis. The incidence of the disease is 15.3–31%, with 41.3% of the chronic urticarial and 58.7% of the angioedema. The detection of cause of the disease and appropriate treatment is still a matter of some difficulties. The cause of the chronic spontaneous urticaria is not identified in 80–85%. The literature review of data on the main aspects of etiology, nosogenesis, diagnostic, international and local recommendations for the treatment of chronic spontaneous urticarial is presented.*

**Key words:** chronic spontaneous urticaria; etiology; nosogenesis; international recommendations for the treatment of chronic urticaria.

**For citation:** Minkina E.V. Chronic spontaneous urticaria. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(5): 307-310. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-307-310>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 11 May 2016

Accepted 20 September 2016

Крапивница – распространенное кожное заболевание, характеризующееся воспалительными изменениями кожи и/или слизистых оболочек, основным симптомом которого является появление зудящих высыпаний в виде волдырей разных размеров (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров).

Крапивницу подразделяют на острую (длительностью менее 6 нед) и хроническую (длительностью более 6 нед). В соответствии с классификацией European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) хроническую спонтанную крапивницу (ХСК) подразделяют на два основных типа: хронический рецидивирующий и индуцибельный (физический) [1].

Патогенез хронической спонтанной крапивницы (ХСК) остается не до конца изученным. Установлено, что основная роль в ее развитии принадлежит тучным клеткам (ТК). Гистамин и другие медиаторы, в том числе TNF $\alpha$ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, и колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) высвобождаются после активации ТК и приводят к стимуляции нервных окончаний, вследствие чего появляются зуд, вазодилатация и возникновение отека [1]. Важную роль в патогенезе ХСК играет выработка аутоантител к Fc $\epsilon$ R1 или IgE на ТК и базофилах. У 30–50% пациентов с ХСК обнаруживают присутствие функциональных IgG-аутоантител к молекулам IgE или к  $\alpha$ -субъединицам рецепторов Fc $\epsilon$ R1 на ТК и базофилах [2].

У  $\frac{1}{5}$  больных ХСК наблюдают нарушения функции щитовидной железы. Приблизительно  $\frac{1}{3}$  пациентов с ХСК имеет антитела к тиреоглобулину или тиреоидной пероксидазе или к обоим одновременно [3].

К IgE-независимым активаторам ТК относятся рентгеноконтрастные средства, морфин, кодеин, ванкомицин [4]. Примерно у  $\frac{1}{3}$  пациентов с ХСК может развиваться отек Квинке (ангиоотек) после приема аспирина или каких-либо других нестероидных противовоспалительных препаратов [5]. ТК могут активироваться и под действием физических факторов: например, холода (холодовая крапивница), солнечного света (солнечная крапивница), механического раздражения (уртикарный дермаграфизм), воздействия тепла и физической нагрузки (холинергическая крапивница), действия вибрации, воды, давления и других физических факторов.

Причиной развития ХСК могут послужить вирусы гепатита В (HBV), простого герпеса (HSV), стрептококк, микобактерии туберкулеза, а также *Helicobacter pylori* [6–8],

некоторые аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, криоглобулинемия, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Грейвса и др. [8].

Диагностика ХСК основана на физикальном осмотре и сборе анамнеза, выяснении причин ее развития, уточнении семейного анамнеза (отягощенный аллергоанамнез в семье), а также определении тяжести крапивницы, которая оценивается по специальной шкале [9]. Для поиска причины заболевания рекомендуется направлять пациента на консультации к смежным специалистам для выявления или исключения сопутствующих заболеваний, которые могут являться первопричиной ХСК. Стандартным исследованием является тест на определение *Helicobacter pylori*, роль которого уже доказана множеством проведенных исследований [6–8, 10], выявление паразитарных и инфекционных заболеваний. Рекомендовано провести анализ на антинуклеарные антитела, С-реактивный белок, анализ на наличие вируса гепатита В и С (может быть связано с криоглобулинемией, с некоторыми формами холодовой крапивницы), С3, С4 и ингибитор С1-эстеразы (как маркеры наличия наследственного ангиоотека), определение количества иммуноглобулинов в сыворотке крови, проведение провокационных тестов, диагностика функции щитовидной железы для исключения ее патологии. Проведение кожного теста с аутологической сывороткой имеет важное диагностическое значение для выявления аутоиммунной крапивницы [11]. В диагностических целях возможно назначение гипоаллергенной диеты на 3 нед с постепенным расширением рациона для диагностики крапивницы, ассоциированной с истинной аллергией или псевдоаллергическими реакциями [1].

Международные рекомендации (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO urticaria guideline) [1] предлагают ступенчатый подход для лечения ХСК. 1-я линия терапии заключается в назначении неседативных H<sub>1</sub>-блокаторов гистамина (H<sub>1</sub>-БГ) 2-го поколения. При сохранении симптомов по истечению 2-недельного срока переходят ко 2-й линии терапии путем повышения дозы до 4-кратной от рекомендуемой инструкцией препарата. При этом следует увеличивать дозу одного антигистаминного препарата, а не добавлять другие [1]. После этого наблюдают за пациентом еще в течение 1–4 нед, так как может наблюдаться отсроченный эффект от применения антигистаминных (АГ) препаратов. По истечению 4-недельного срока, если не удается достичь контроля высыпаний, возможно назначение препаратов 3-й линии, к которым относят блокаторы

лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст),  $H_2$ -БГ, циклоспорин А, омализумаб, при обострении системные глюкокортикоиды коротким курсом (от 3 до 5 дней), что патогенетически обосновано и доказано результатами многих клинических исследований. Однако увеличение дозы АГ-препаратов выше той, что указана в аннотации к препарату, а также применение некоторых препаратов 3-й линии в условиях отечественной медицины является не утвержденным государственными регулирующими органами.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов могут быть эффективны при лечении ХСК [12, 13], поскольку лейкотриены обладают мощным местным воздействием на нарушение микроциркуляции, повышение проницаемости сосудистой стенки. У пациентов с ХСК при устойчивости к терапии АГ-препаратами и тяжелым течением заболевания монтелукаст (блокатор лейкотриеновых рецепторов) может быть эффективен и безопасен для лечения ХСК [13, 14]. Хороший терапевтический эффект наблюдали у пациентов с аутоиммунной хронической крапивницей от применения блокаторов лейкотриена D (зафирлукаст, монтелукаст, побилукаст, верлукаст, пранлукаст и другие блокаторы лейкотриеновых рецепторов) [15]. Монтелукаст может быть эффективным при хронической рецидивирующей крапивнице, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, начальной стадии холодовой крапивницы, отсроченной (замедленной) крапивницы от давления и дермографизме. Однако нет никаких доказательств по поводу применения антилейкотриеновых препаратов при других формах индуцибельной крапивницы, а также холинергической, аквагенной, солнечной крапивнице и при вибрационном ангиоотеке [13, 14]. При применении циклоспорина А эффект наступает в течении 3–5 мес, но из-за высокого риска развития побочных эффектов лечение неосложненной ХСК циклоспорином нецелесообразно [16]. Еще в терапии успешно используют такие иммунодепрессанты, как микофенолятмофетил [17], метотрексат [18], азатиоприн и мизорибин [19–20]. Омализумаб является единственным лицензированным препаратом, который применяют [21] для лечения ХСК в качестве дополнения к стандартной терапии. Хотя эффективность и переносимость препарата известна, точный механизм действия до сих пор остается непонятен [22]. Омализумаб – гуманизированные моноклональные анти-IgE антитела (rhMab-E25), относящиеся к группе IgG1, которые избирательно связываются с циркулирующим IgE [23]. IgG1-к антитело содержит человеческую структурную основу с определяющим комплементарность участком мышиного исходного антитела, который связывается с IgE. Омализумаб связывается с IgE и предупреждает его связывание с рецептором Fc-эпсилон-R1, имеющим высокое сродство к IgE, снижая таким образом количество свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций [24]. В теории такая структура устраняет анафилактический потенциал, так как препарат не взаимодействует непосредственно с IgE, который уже связан с поверхностью клеток. Следовательно, дегрануляция ТК и базофилов невозможна. При нормальном содержании IgE в сыворотке крови действие омализумаба показало хороший результат из-за снижения экспрессии FcεR1 на дендритных клетках, что в свою очередь приводит к ослаблению аллергического процесса. Однако механизм действия омализумаба при нормальном IgE еще до конца неясен. На сегодняшний день максимальный срок приема омализумаба 24 мес. АГ-препараты остаются препаратами выбора при лечении хронической спонтанной крапивницы. При физической крапивнице эффективны  $H_1$ -БГ,

за исключением солнечной крапивницы и отсроченной крапивницы от давления [25]. У многих пациентов с ХСК не наблюдается эффект от стандартных суточных доз АГ-препаратов. В некоторых случаях комбинация  $H_1$ -БГ и  $H_2$ -БГ (ранитидин, фамотидин) может оказаться эффективной из-за существования взаимных метаболических взаимодействий [25].

## Выводы

- Крапивница – одно из 20 наиболее распространенных кожных заболеваний, патогенез которого еще не до конца изучен. По самым скромным подсчетам, 1,3% европейцев на данный момент страдают хронической крапивницей [26]. В Российской Федерации крапивница занимает 3-е место после бронхиальной астмы и поллиноза, а частота заболевания составляет 15,3–31%, на хроническую крапивницу приходится 41,3%, на ангиоотек – 58,7%. Проблема выявления причины заболевания и лечения представляют трудности и на сегодняшний день.

- Причину ХСК чаще всего выявить не удается (в 80–85% случаев), что усложняет лечение и психоэмоциональное состояние больных [26–27].

- Препаратами выбора являются АГ-препараты преимущественно 2-го поколения; повышение индивидуальных доз АГ-препаратов при ХСК приводит к увеличению числа больных с хорошими терапевтическими результатами, что обеспечивает улучшение их качества жизни и надежный контроль заболевания без нежелательных побочных эффектов [25].

- Для больных, страдающих тяжелой формой ХСК и не ответивших на терапию АГ-препаратами, рекомендовано провести терапию препаратами 3-й линии, в частности омализумабом [1, 10].

- На сегодняшний день остается множество вопросов по применению омализумаба, на которые еще предстоит ответить. Почему омализумаб оказывает положительное влияние и на пациентов с нормальной концентрацией IgE? Какие механизмы действия на организм оказывает препарат и могут ли развиваться осложнения при длительном периоде приема? Возможно ли в дальнейшем назначать его детям? Как длительно его можно применять?

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

3. Гребенченко Е.И., Феденко Е.С. Кожные проявления аллергии: клинические аспекты и принципы лечения. *Практическая медицина*. 2011; 49(2): 9–14.
11. Колхир П.В., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Игнатъев Д.В. Хроническая крапивница как аутоиммунное заболевание. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 16(5): 10–6.
27. Колхир П.В. *Крапивница и ангиоотек*. М.: Практическая медицина; 2012.

*Остальные источники литературы см. в References.*

## REFERENCES

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W., et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7): 868–87. doi: 10.1111/all.12313.

2. Altman K., Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 45(1): 47–62. doi: 10.1007/s12016-012-8326-y.
3. Grebenchenko E., Fedenko E. Cutaneous allergy: clinical aspects and principles of treatment. *Practical medicine. Russian journal (Prakticheskaya meditsina)*. 2011; 49(2): 9–14. (in Russian)
4. Bossi F., Frossi B., Radillo O., Cugno M., Tedeschi A., Riboldi P., et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*. 2011; 66(12): 1538–45.
5. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2006; 30(1): 19–23.
6. Gu H., Li L., Gu M., Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015: 486974. doi: 10.1155/2015/486974.
7. Yadav M.K., Rishi J.P., Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J. Med. Sci.* 2008; 62(4): 157–62.
8. Bansal A.S., Hayman G.R. Graves disease associated with chronic idiopathic urticaria: 2 case reports. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19(1): 54–6.
9. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008; 63(6): 777–80. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x.
10. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Gimenez-Arnau A., et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64(10): 1417–26. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.
11. Kolkhir P., Olisova O., Kochergin N., Ignatiev D. Chronic urticaria as an autoimmune disease. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2013; 16(5): 10–6. (in Russian)
12. de Silva N.L., Damayanthi H., Rajapakse A.C., Rodrigo C., Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1): 24. doi:10.1186/1710-1492-10-24.
13. Khan S., Lynch N. Efficacy of montelukast as added therapy in patients with chronic idiopathic urticaria. *Inflamm. Allergy Drug. Targets*. 2012; 11(3): 235–43.
14. Kosnik M., Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir. Med.* 2011; 105(Suppl. 1): S84–8. doi: 10.1016/S0954-6111(11)70018-X.
15. Bagenstose S.E., Levin L., Bernstein J.A. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113(1): 134–40.
16. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organization J.* 2014; 7(1): 31. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
17. Shahar E., Bergman R., Guttman-Yassky E. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Inter. J. Dermatol.* 2006; 45(10): 1224–7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02655.x.
18. Perez A., Woods A., Grattan C.E.H. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 191–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09538.x.
19. Hashimoto T., Kawakami T., Ishii N., Ishii K., Karashima T., Nakama T., et al. Mizoribine treatment for antihistamine-resistant chronic autoimmune urticaria. *Dermatol. Ther.* 2012; 25(4): 379–81. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01468.x.
20. Khan D.A. Alternative agents in refractory chronic urticaria: Evidence and considerations on their selection and use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1(5): 433–40.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.003.
21. Xolair®. Instruction for medical use. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_36922.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36922.htm).
22. Maurer M., Rosen K., Hsieh H.J., Saini S., Grattan C., Gimenez-Arnau A., et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(10): 924–35. doi: 10.1056/NEJMoa1215372.
23. Buyukozturk S., Gelincik A., Demirturk M., Kocaturk E., Colakoglu B., Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J. Dermatol.* 2012; 39(5): 439–42. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01473.x.
24. Eckman J.A., Sterba P.M., Kelly D., Alexander V., Liu M.C., Bochner B.S., et al. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(4): 889–95.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.012.
25. Jauregui I., Ferrer M., Montoro J., Dávila I., Bartra J., del Cuvillo A., et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17(Suppl. 2): 41–52.
26. *The urticaria network e.V. (UNEV)*. <http://www.urtikaria.net/de/service-menue/startseite.html>
27. Kolkhir P.V. Urticaria and angioedema. Moscow: Practical medicine; 2012.

Поступила 11.05.16

Принята к печати 20.09.16

## Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки

**www.elibrary.ru** открыта подписка на электронную версию  
нашего журнала и других журналов Издательства «Медицина» на 2017 год.

Архив журналов Издательства «Медицина»  
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах  
Научной электронной библиотеки **www.elibrary.ru**  
и Киберленинки **www.cyberleninka.ru**