<table>
<thead>
<tr>
<th>Глава</th>
<th>Вариант названия</th>
<th>Страница</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Предисловие</td>
<td>...................................................................</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>От автора</td>
<td>...................................................................</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>Благодарности</td>
<td>...................................................................</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>Список сокращений</td>
<td>...................................................................</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 1.</td>
<td>Что такое крапивница?</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 2.</td>
<td>Распространенность и этиология</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 3.</td>
<td>Патогенез</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 4.</td>
<td>Классификация</td>
<td>58</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 5.</td>
<td>Диагностика</td>
<td>66</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 6.</td>
<td>Острая крапивница</td>
<td>85</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 7.</td>
<td>Хроническая крапивница</td>
<td>97</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 8.</td>
<td>Дермографическая крапивница</td>
<td>140</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 9.</td>
<td>Крапивница от давления</td>
<td>146</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 10.</td>
<td>Холодовая крапивница</td>
<td>152</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 11.</td>
<td>Солнечная крапивница</td>
<td>162</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 12.</td>
<td>Холинергическая крапивница</td>
<td>170</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 13.</td>
<td>Редкие формы физической крапивницы</td>
<td>179</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 14.</td>
<td>Контактная и папулезная крапивница</td>
<td>185</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 15.</td>
<td>Ангиоотек (отек Квинке)</td>
<td>206</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 16.</td>
<td>Крапивница и ангиоотек у детей раннего возраста</td>
<td>240</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 17.</td>
<td>Лечение крапивницы и ангиоотека, основанное на доказательствах</td>
<td>260</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 18.</td>
<td>Уртикарный васкулит</td>
<td>286</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 19.</td>
<td>Системный мастоцитоз и пигментная крапивница</td>
<td>298</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 20.</td>
<td>Анафилаксия и крапивница</td>
<td>312</td>
</tr>
<tr>
<td>Глава 21.</td>
<td>Гиперэозинофильные синдромы</td>
<td>329</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Глава 22. Особенности диагностики и лечения крапивницы в России.
Нерешенные проблемы............................................................................................................................341

Глава 23. Миры, заблуждения и ошибки,
связанные с крапивницей и ангиоотеком.................................................................345

Заключение.................................................................................................................................................348

Приложения................................................................................................................................................349
Международная классификация болезней 10-го пересмотра .................................................................349
Дневник симптомов крапивницы ..............................................................................................................352
Опросник для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей.................................353
План обследования при хронической крапивнице ..................................................................................357
Лекарственные средства как причина крапивницы или ангиоотека.........................................................358
Памятки для пациентов с хронической крапивницей
(эллиминация трягеров, диета, памятка пациентам с холодовой крапивницей)........................................359
Медицинская экспертиза больных крапивницей .....................................................................................360
Источники информации и рекомендуемая литература..........................................................................360
Об авторе......................................................................................................................................................362
Глава I

Что такое крапивница?

**Ключевые положения**

- **Крапивница** — гетерогенное заболевание, которое сопровождается появлением быстро проходящих зудящих высыпаний (чаще волдырных и эритематозных) различного размера, как правило четко отграниченных, возвышающихся над поверхностью кожи и напоминающих ожог от крапивы.

- **Крапивница часто сочетается с ангиоотеком** — остро развивающимся, обычно безболезненным и незудящим отеком глубоких слоев кожи.

- Главными звеньями патогенеза крапивницы, приводящими к появлению типичных высыпаний, считаются тучные клетки и содержащиеся в них медиаторы, особенно гистамин.

- **Важным шагом в понимании особенностей патогенеза заболевания стало открытие в 1986 г. аутореактивности сыворотки при внутрикожном тестировании у некоторых пациентов с хронической крапивницей.** Последующее обнаружение в крови у больных с хронической крапивницей специфических комплемент-зависимых аутоантител, стимулирующих выделение гистамина и других медиаторов из тучных клеток, базофилов путем активации высокоаффинных IgE-рецепторов, привело к повышению интереса к изучению различных способов активации гистаминсодержащих клеток при этом заболевании.

- **Антигистаминные препараты, открытые еще в 1940-е годы, остаются средствами выбора в лечении большинства форм крапивниц. Кроме того, к настоящему времени появились новые препараты для терапии заболевания (например, антилейкотриеновые, антагонист брадикининовых B2-рецепторов, ингибитор калликреина, анти-TNF-α и анти-IgE-антитела — омализумаб).**

**Введение**

Итак, что же такое крапивница? **Крапивница** (от лат. *urtica* — крапива) — группа заболеваний, основным клиническим симптомом которой служат пролежащие зудящие высыпания (чаще волдырные и эритематозные) размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко отграниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи.
В английском языке синонимами крапивницы выступают термины «hives» и «urticaria» (уртикария). Само название «крапивница» произошло из-за типичных реакций, возникающих в месте контакта кожи с крапивой (*Urtica dioica, Urtica urens*) — многолетним травянистым растением (рис. 1.1 и 1.2).

**Рис. 1.1.** Крапива (*Urtica dioica*)

**Рис. 1.2.** Характерные волдырные высыпания при ожоге крапивой

**Волдырь** (уртикарный) — первичный элемент кожной сыпи, представляющий собой местный отек сосочкового слоя дермы, возникающий вследствие увеличения проницаемости сосудов, вазодилатации, усиления кровотока и транссудации компонентов плазмы в сосочковый и верхний ретикулярный слои кожи (рис. 1.3). Волдырь — это бесполостной элемент. Он характеризуется:

- кожным зудом (иногда жжением);
- ограниченным отеком кожи различных размера и формы;
- гиперемией;
- полным разрешением в период до 24 ч (обычно от нескольких минут до часа);
- возникновением на любом участке кожи.

Цвет волдыря фарфорово-белый с розово-красным ободком или розово-красный. Величина различна — от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

Если в процесс вовлекаются более глубокие слои кожи или подкожной жировой клетчатки, то возникает **ангиоотек** (от англ. *angioedema*; старое название — ангиневротический отек или отек Квинке) [1, 54]. Ангиоотек (АО) — остро развивающийся, обычно безболезненный, незудящий и относительно быстро...
Что такое крапивница?

Проходящий отек кожи и подкожной клетчатки или слизистых оболочек, связанный с увеличением проницаемости сосудов.

АО наиболее часто появляется в области головы и шеи, включая лицо, губы, язык, гортань, но может возникать в любой части тела. В некоторых случаях АО может приводить к полной обструкции дыхательных путей и смерти (отек гортани, ларингеальный отек). АО часто протекает в сочетании с крапивницей, и в этом случае оба состояния по сути представляют одно заболевание (рис. 1.4).

Характерные черты ангиоотека:
- полное разрешение в течение 1–3 дней;
- в зависимости от локализации может сопровождаться болью, чувством распирания;

Что такое крапивница?
КРАПИВНИЦА И АНГИООТЕК

Рис. 1.4. Ангиоотек верхней губы у пациентки с хронической идиопатической крапивницей

- при надавливании не оставляет следов;
- целостность поверхностных слоев кожи и цвет в области АО не изменены;
- типичная локализация: лицо (губы, веки, ушные раковины), кисти, стопы, половые органы и другие места со скудной соединительной тканью, склонные к экссудации и накоплению тканевой жидкости.

Волдырные высыпания при крапивнице обычно связаны с сильным зудом. Из-за него пациенты могут тереть и расчесывать кожу, что иногда приводит к образованию синяков и экскориаций, хотя и то, и другое наблюдаются достаточно редко даже при выраженному зуде (в отличие от остальных зудящих дерматологических заболеваний). Если при разрешении высыпаний остается шелушение или другие остаточные явления, то это часто служит признаком не крапивницы и АО, а еще каких-либо причин, например уртикарного васкулита [2]. Кроме того, жар, жжение или образование пузырей при крапивнице возникают крайне редко и проходят, как правило, как проявление иного заболевания, включая аутоиммунные буллезные дерматозы, некоторые из которых (например, буллезный пемфигоид) в продромальной фазе могут иметь сходные с крапивницей симптомы.

Зуд бывает доминирующим симптомом крапивницы, однако боль и напряжение также могут присутствовать, хотя эти проявления более характерны для пациентов с уртикарным васкулитом и АО.

Симптомы крапивницы, особенно зуд, сильно влияют на качество жизни больных, приводя к нарушению сна и дневной активности, а также к психическим расстройствам, таким как тревожность и депрессия.

Краткая история

Первые упоминания о крапивнице относятся ко времени Гиппократа (IV в. до н. э.), характерные симптомы впервые описали Heberden и Willan в конце XVIII в., а термин «urticaria» (крапивница) для обозначения болезни предложил Cullen в 1769 г. Joltran в 1921 г. описал холинергическую крапивницу, Duke в 1925 г. — физическую крапивницу, а Milton в 1876 г. и Quincke в 1882 г. — «гигантскую крапивницу» и «острый ограниченный отек кожи». Термин «острый ангионевротический отек» введен Bannister в 1894 г., но в клинической практике АО обычно называют по имени описывающего его автора — отек Квинке [61] (историю ангиоотека см. в гл. 15).

Тучные клетки (ТК) были открыты Paul Ehrlich в 1877 г. [4]. Работы, подтвердившие их как основной источник гистамина тканей (включая кожу), были проведены Riley и West в 1950-е годы. Riley суммировал данные нескольких публикаций, касающихся корреляции между уровнем гистамина и содержанием ТК кожи [5].

Гистамин был выделен и описан в 1906 г. Dale в экстрактах эргота [6]. Ученый охарактеризовал все важные эффекты гистамина, за исключением стимуляции секреции соляной кислоты [7], которую позднее (в 1916 г.) открыл ученик И.П. Павлова — Л.Б. Попельский.

Lewis был первый, кто в 1920-е годы подчеркнул важность гистамина как медиатора, участвующего в образовании волдырей и эритемы [8]. Он показал, что в низких дозах гистамин может вызывать три специфические проявления (триада Льюиса): образование центрального волдыря и отека (за счет повышения проницаемости сосудистой стенки), покраснения (за счет вазодилатации) и окружающая эритема, что характеризует волдырные высыпания при крапивнице. Тем не менее во всех своих обширных и уникальных работах по изучению действия гистамина кожи ученый ни разу не упомянул зуд. Сейчас мы знаем, что во введении к зуду (и, реже, боли) внутрикожная (в/к) инъекция гистамина также может вызывать аллокнесис (alloknesis) — ощущение зуда в ответ на воздействие местного стимула, такого как прикосновение или температурные изменения [9]. Эти сосудистые эффекты представляются рецептор-зависимыми и происходят с участием двух видов рецепторов гистамина: H1 и H2, которые были выделены и описаны в начале 1990-х годов [10, 11]. А поскольку гистаминопосредованный зуд преимущественно вызывается стимуляцией H1-рецепторов, то появилось логичное обоснование для лечения крапивницы с помощью H1-антагонистов, первое доказательство эффективности которых было получено еще в конце 1940-х годов [12, 13]. Кроме того, недавно были описаны H2-рецепторы и их антагонисты [14], хотя их роль в развитии и, соответственно, лечении крапивницы пока неясна. Безусловно, гистамин имеет важное значение в появлении симптомов крапивницы, но стало абсолютно ясно, что он не есть единственный причинно-значимый медиатор и патогенетический
Глава 6
Острая крапивница

---

МКБ-10:
- L50.0 Аллергическая крапивница
- L50.1 Идиопатическая крапивница
- L50.6 Контактная крапивница
- L50.8 Другая крапивница
- L50.9 Крапивница неуточненная

Ключевые положения
- Острая крапивница — частая форма заболевания, которая характеризуется спонтанным появлением волдырей, зуда и/или АО.
- Развивается хотя бы раз в жизни у 15–25 % людей во всем мире.
- В большинстве случаев протекает быстро и самопроизвольно прекращается в течение 1–6 нед.
- Часто связана с вирусными инфекциями дыхательных путей, употреблением пищевых продуктов и применением ЛС, особенно НПВП.
- При наблюдении пациента с острой нетяжелой крапивницей обычно нет необходимости в дополнительных исследованиях.

Особенности
Острая крапивница (ОК, острая спонтанная крапивница) — заболевание, которое характеризуется спонтанным появлением волдырных высыпаний, иногда сопровождающихся АО и длится не более 6 нед. [1]. Если симптомы крапивницы сохраняются более 6 нед., тогда болезнь считается хронической (см. гл. 7). Необходимо уметь отличать ОК от обострения физической крапивницы, а также от разных форм ХК и других заболеваний, связанных с образованием волдырей, например пигментной крапивницы и системного мастоцитоза.

Важно, что термин «острая крапивница» не относится к состоянию, которое сопровождается кратковременным появлением волдырей (менее чем на несколько часов) и служит симптомом других заболеваний или анафилактических реакций. Согласно консенсусу Немецкого дерматологического общества, такие быстроходящие волдырные высыпания у пациента с анафилаксией должны называться «уртикарной реакцией», а не крапивницей [2]. Это необходимо для адекватной оценки эпидемиологических данных и причин ОК.

Распространенность
По имеющимся данным научной литературы, крапивница развивается в течение жизни как минимум у 12–15 [3, 4] или даже 22–23,5 % лиц общей популяции [4]. Тем не менее в настоящее время достаточно сложно оценить или скорректировать эти результаты, т. к. большинство пациентов с легкими симптомами не обращаются за медицинской помощью, а следо-
КРАПИВНИЦА И АНГИООТЕК

вательно, не учитываются, поэтому настоящая распространенность крапивницы может быть выше (принято, что среднее значение составляет 15–20 %).

Согласно другим данным, любым видом крапивницы страдает 15–25 % общей популяции, при этом ОК составляет более 60 % всех случаев [14]. Ещё в одном исследовании распространенность крапивницы в Швеции была 0,11–0,14 % и около 1/7 этих пациентов страдали ОК [38].

Важно, что частота ОК выше в группе людей с атопическими заболеваниями. Например, Ifflander выявил сопутствующий поллиноз, атопическую астму или атопический дерматит у 50,2 % пациентов с ОК [5].

Кроме того, в результате эпидемиологического исследования было обнаружено, что женщины более предрасположены к ОК (41–59 %) [6]; 77 % пациентов были моложе 40 лет и 37 % — моложе 25 лет. Средний возраст составлял 31,4 года [6]. В то же время в другом исследовании, проведенном в Индии, 60 % пациентов с ОК были мужчины [39].

Клинические проявления и патогенез

ОК характеризуется рассеянными зудящими волдырными высыпаниями (рис. 6.1 и 6.2) обычно светло-красного или розового цвета (88 % случаев) и диаметром более 1 см (80 % случаев) [6, 39]. Она сопровождается АО примерно у 31 % взрослых пациентов [42] и около 60 % детей до 3 лет [43, 44]. По данным других исследований, в 50 % случаев крапивница проходит изолировано, у 40 % больных крапивницей развивается АО, у 10 % — АО без крапивницы (изолированный АО) [15].

Высыпания при ОК обычно держатся в течение нескольких часов, но не более 24 ч [41]. Примерно у 18 % пациентов заболевание протекает легко с поражением менее 10 % кожи всего тела; у 42 % возникает крапивница средней тяжести с поражением 10–50 % кожи; у около 40 % — заболевание имеет тяжелое течение с поражением более 50 % кожи тела и/или системными симптомами [42]. Последние включают затруднение дыхания (7,3 %), головокружение (2,7 %), головную боль (1,8 %), тошноту (1,8 %) и диарею (0,9 %) [6]. Возможно развитие анфилаксии, хотя это бывает очень редко.

Более чем в 90 % случаев заболевание самоопрокинно разрешается в течение первых 3 нед. [6].

Рассматривая патофизиологию образования волдырей, при ОК, как и при других формах крапивницы, высвобождение гистамина из ТК — не единственный фактор, ответственный за развитие симптомов. В то время как сами волдыри образуются из-за действия гистамина, выделение других цитокинов и биологически активных веществ ТК или другими провоспалительными клетками, эндотелием или даже кератиноцитами может приводить к изменению клинических проявлений. Эти дополнительные эффекты цитокинов, возможно, менее важны при обычном течении заболевания, но имеют большое значение у пациентов с тяжелой ОК. Например, Fujii и соавт. [12] показали, что у группы пациентов с тяжелой ОК без ответа на антигистаминные препараты в крови был обнаружен высокий уровень IL-6, в то время как у других цитокинов ТК (IL-8 и TNF-α) не изменялся. Повышение уровня циркулирующего IL-6 было выявлено у 9 из 16 пациентов. Это указ...

Рис. 6.1. Острая крапивница у 11-летнего мальчика, связанная с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей (© <Cohen B.>, Dermatlas; http://www.dermatlas.org)
зывает, что при ОК, как и в других формах крапивницы, патофизиологические реакции у разных пациентов гетерогенны, что объясняет различный ответ на лечение и требует индивидуального подхода.

Эпидемиология

При ОК причина определяется намного чаще, чем при ХК [39]. Тем не менее у ряда пациентов (30–50 % случаев) ОК все еще остается идиопатической (без выявленной причины) (табл. 6.1) [6, 40, 42].

Таблица 6.1. Причины острой крапивницы

<table>
<thead>
<tr>
<th>Причины острой крапивницы</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Идиопатическая (без выявленной причины)</td>
</tr>
<tr>
<td>Инфекции, особенно верхних дыхательных путей</td>
</tr>
<tr>
<td>ЛС, особенно антибиотики, НПВП, АПФ, биологические агенты, такие как инфликсумаб, рентгеноконтрастные вещества и препараты для переливания крови</td>
</tr>
<tr>
<td>Реакции гиперчувствительности I типа на пищу (например, на орехи, молоко, фрукты, рыбу), латекс и укус/ужаления насекомых</td>
</tr>
<tr>
<td>Другие заболевания, например СКВ, ревматоидный артрит</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Инфекции

Частой причиной ОК бывают инфекции [2, 6], особенно острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей (насфарингиит) и пищеварительного тракта. Распространенность связи ОК с инфекцией, по данным разных авторов, составляет от 28 [8] до 60 % и более [9]. У детей инфекция чаще служит причиной ОК (57 % случаев [64]), чем у взрослых (~ 40 % случаев [32]). Например, в недавнем исследовании инфекции были наиболее часто выявляемым этиологическим фактором ОК (37 %) [63]. Тем не менее иногда сложно понять, вызваны ли высыпания собой инфекцией, обострились ли на ее фоне или связаны с ее лечением и применением препаратов (или и с тем и с другим). Поэтому термин "острая инфекционная крапивница", который иногда употребляется в отдельных публикациях, не совсем верен.

У многих пациентов с ОК и предполагаемой инфекцией обнаруживается лейкоцитоз (63 % детей [30]) и повышение C-реактивного белка (СРБ) (44 % детей [30]). Кроме того, отмечено, что у 20–30 % детей спонтанная ОК (в 91 % случаев связанная с инфекцией) прогрессирует до ХК [43–45]. Различные виды инфекционных агентов, связь которых с ОК только предполагали или уже установили в исследованиях, приводятся в табл. 6.2.

Бактериальные инфекции. Бактериальные инфекции, такие как цистит или тонзиллит, могут быть связаны с ОК [45, 67, 68]. Уже в 1964 г. было отмечено, что высокие титры АСЛ-О существенно чаще встречается у пациентов с ОК, чем в контрольной группе [66]. Позже Bivings [26] описал ОК у 22 детей, которая была предположительно связана с бактериальной инфекцией (чаще стрептококковой) [27]. В японском исследовании у 31 из 50 пациентов причиной крапивницы и АО была инфекция (обычно желудочно-кишечного или респираторного тракта). У таких пациентов кожи высыпания и отеки появились сразу после первых инфекционных проявлений. В 43 случаях наблюдалось уменьшение выраженности симптомов крапивницы в течение 2 нед.; в 5 случаях все проявления исчезли в период от 2 нед. до 3 мес., а в 2 — симптомы сохранялись не менее 1 года [9]. Sakurai и соавт. обследовали 19 пациентов с ОК, большинство из которых были детьми [29]. У всех пациентов наблюдались генерализованная крапивница, лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение...
Таблица 6.2. Количество публикаций в медицинской базе данных PubMed о случаях инфекции, предположительно связанных с острым крапивницей (до 2011 г. включительно) [70, с дополнениями]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Бактерии</th>
<th>Острая крапивница</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Helicobacter pylori</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Streptococcus spp.</td>
<td>+++</td>
</tr>
<tr>
<td>Staphylococcus spp.</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>Yersinia enterocolitica (persist.)</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Mycoplasma pneumoniae</td>
<td>(+A)</td>
</tr>
<tr>
<td>Plasmodium falciparum</td>
<td>+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Вирусы</th>
<th>Острая крапивница</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ВИЧ</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Грипп</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Аденовирус</td>
<td>+ (A)</td>
</tr>
<tr>
<td>Энтеровирус</td>
<td>+ (A)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ротавирус</td>
<td>+ (A)</td>
</tr>
<tr>
<td>РСВ</td>
<td>+ (A)</td>
</tr>
<tr>
<td>Гепатита А</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Гепатита В</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Гепатита С</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Цитомегаловирус</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Эпштейна—Барр</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Паровирус B19</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Норовирус</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Herpes simplex</td>
<td>НО</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Паразиты</th>
<th>Острая крапивница</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Blastocystis hominis</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Giardia lambia</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Toxocara canis</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Trichomonas vaginalis</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Anisakis simplex</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>Strongyloides stercoralis</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Echinococcus granulosus</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Schistosoma mansoni</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Trichinella spiralis</td>
<td>НО</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Грибы</th>
<th>Острая крапивница</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Candida spp.</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Microsporidia</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Неуточненные</th>
<th>Острая крапивница</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ринофарингит</td>
<td>+++</td>
</tr>
<tr>
<td>Тонзиллит</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Синусит</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Инфекция зубов</td>
<td>НО</td>
</tr>
<tr>
<td>Инфекция мочеполового тракта</td>
<td>++</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Вирусные инфекции. В исследованиях, рассмотренных в подразделе «Бактериальные инфекции», у некоторых пациентов ОК, возможно, была связана с вирусной инфекцией (рис. 6.3), например Эпштейна—Барр (инфекционный мононуклеоз). У пациентов с инфекционным мононуклеозом обычно наблюдается лихорадка, фарингит, лимфанеопатия и спленомегалия. Для этой вирусной инфекции более характерна эритематозная или макулопапулезная экзантема, хотя уртикарные элементы также обнаруживаются часто [31].

Считается, что респираторные инфекции служат причиной ОК примерно в 40 % случаев у взрослых [32], включая вирусы Коксаки А9 и В5, энтеровирусы, паровирус B19, норовирус и вирус гепатита A. В большинстве опубликованных исследований предполагалась связь инфекции Herpes simplex (обычно 2-го типа, рецидивирующий генитальный герпес) с ХК, а не с ОК, хотя некоторые специалисты допускают и второй вариант.

Вирусные гепатиты A и B также могут протекать вместе с крапивницей [33, 47]. При гепатите B крапивница иногда появляется в продромальный период и часто связана с формированием иммунных комплексов и активацией комплемента. Кожные проявления гепатита C включают скорее не крапивницу, а уртикарный васкулит (см. гл. 18).

Возможным объяснением роли вирусных инфекций в развитии ОК служит активация ТК через IgG-рецепторы, а в дополнение к этому предполагается увеличение синтеза специфических IgE. Так, Grunewald и соавт. [11] показали на экспериментальной модели, что инфицирование вирусом гриппа A может приводить к развитию кожной анафилаксии у мышей из-за присутствия вирусоспецифических IgE-антител. После повторной провокации с антителом в течение 48 ч у мышей развилась вирусоспецифическая дегрануляция ТК кожи.

Интересно, что в одном исследовании были отмечены сезонные отклонения в частоте развития крапивницы, которые авторы объясняли пиком инфекционных вирусов гриппа, паратрахилотоксическом и другими вирусами в весенне-летние месяцы [65].

**Рис. 6.3. Острая крапивница, предположительно связанная с вирусной инфекцией**

СРБ и слабый ответ на антигистаминные ЛС и ГКС. В мазке из зева у 8 пациентов были выявлены бактериальные патогены, у 4 — анализ был отрицательным, у 7 — исследование не проводили. У большинства больных отмечался хороший эффект от применения антибиотиков, но плохой от антигистаминных ЛС.

В большом европейском исследовании у 57 детей раннего возраста (до 3 лет) с ОК с/без АО инфекция как возможная причина предполагалась в 46 (81 %) случаях [30]. Кроме кожных проявлений у пациентов отмечались лихорадка с нейтрофильным лейкоцитозом, увеличение СРБ и слабый ответ на антигистаминные ЛС и хороший эффект от антибиотиков.

Были описаны случаи крапивницы, предположительно связанной с Mycoplasma pneumoniae [46].
Глава 9
Крапивница от давления

МКБ-10:
L50.1 Идиопатическая крапивница
L50.8 Другая крапивница
L50.9 Крапивница неуточненная

Ключевые положения

- Различают два вида крапивницы от давления: немедленная (высыпания появляются через несколько минут и быстро исчезают) и отсроченная (высыпания/АО возникают в местах длительного сдавления кожи через 30 мин — 12 ч после воздействия (обычно 6–8 ч) и могут сохраняться до 48–72 ч).
- При крапивнице, отсроченной (замедленной) от давления, эффект от антигистаминных препаратов, как правило, слабый или отсутствует.
- Крапивница, отсроченная от давления, часто протекает в сочетании с хронической идиопатической крапивницей.

Крапивница, немедленная от давления

Крапивница, немедленная от давления, — достаточно редкая и необычная форма физической крапивницы. Высыпания и зуд при ней возникают в течение нескольких минут после воздействия на кожу пациентов перпендикулярного сдавливающего стимула, например при опирании на мебель, перекрещивании ног или после длительного вождения автомобиля [1]. Реакция сохраняется от 30 мин до нескольких часов. Важно, что при прямом раздражении кожи уртикарный дермографизм у таких пациентов обычно не наблюдается, хотя крапивница, немедленная от давления, может протекать в сочетании с гиперэозинофильным синдромом [2], крапивницей, отсроченной от давления [1], холинергической и хронической идиопатической крапивницей [42]. При гистологическом исследовании высыпаний наблюдается отек кожи с незначительной перivasкулярной инфильтрацией [1].

В большинстве случаев отмечается хороший эффект от антигистаминных препаратов.
Крапивница, замедленная (отсроченная) от давления

Особенности

При этом виде физической крапивницы отек и высыпания появляются в местах длительного давления, воздействующего на кожу. В отличие от немедленной проявления крапивницы, отсроченной от давления (КОД), обычно возникают в период 30 мин — 12 ч после воздействия (латентный период, как правило, составляет 6–8 ч) и могут сохраняться до 48–72 ч. У некоторых пациентов с КОД наблюдается идентичная реакция при трении кожи, которая известна как отсроченный дермографизм [3–5] (см. гл. 8).

Распространенность

КОД редко протекает изолированно (всего 1–2 % случаев) [6–8], чаще — в сочетании с другими типами физической крапивницы и ХИК (37 % пациентов) [9].

Патогенез

Механизм развития КОД неясен. При гистологическом исследовании высыпаний было выявлено снижение числа ТК [10], что позволяет предположить их предшествующую активацию. К появлению лейкокинетарной инфилтрации кожи, возможно, приводит выделение хемоаттрактантов [11], что расценивается как кожная реакция поздней фазы [12]. Нейтрофилы присутствуют в большинстве ранних (< 9 ч) и в небольшом количестве поздних высыпаний (> 24 ч), а для последних также характерно наличие значительного числа эозинофилов [11]. Эти клеточные изменения связаны с повышенной активацией молекул сосудистой адгезии Е-селектина и VCAM [11]. Увеличение уровня ECP, IL-6 [13], TNF-α и IL-3 может усиливать процесс и приводить к его хронизации [14].

Графическое изображение предполагаемого патогенеза КОД см. в гл. 4.

Диагностика

Анамнез и осмотр

Сбор анамнеза чрезвычайно важен, особенно учитывая, что большинство пациентов не догадываются о возможной связи между давлением и возникновением высыпаний. КОД должна подозреваться у всех пациентов с характерными симптомами и без ответа на терапию антогистаминными препаратами.

Высыпания и отеки при КОД обычно возникают в течение 30 мин — 12 ч после давления кожи. Для них характерен красный цвет, они могут сопровождаться зудом, болью и жжением, сохраняются до 12–72 ч [15] и после разрешения оставляют чистую кожу.

Область высыпаний соответствует месту воздействия (давления). Тип одежды и активность пациента имеют большое значение. Симптомы часто возникают в областях сдавления одеждой: вокруг запястья, при ношении эластичных носков, ремня и тесной обуви. Сидение на твердых стульях приводит к появлению высыпаний на ягодицах и бедрах, длительное вождение — на ягодицах и в месте сдавления ремня безопасности, лежание на кровати — на голове и тулowiще, при ношении сумок и другой работы руками — в области верхних конечностей, при длительной ходьбе, беге — в области стоп. Возможно появление симптомов КОД после лечения зубов [16] и половых контактов [17]. АО может вызывать обструкцию мочевых путей [18].

Высыпания при КОД локализуются глубже, чем при других видах крапивницы, и проявляются в виде отечных эритематозных бляшек и узелков. В процесс вовлекается эпидермис, дерма и глубокая подкожная ткань (рис. 9.1). КОД может сопровождаться гриппоподобными симптомами: повышением температуры тела, лейкокинетарной инфилтрацией кожи, возможно, приводить к развитию местной реакции на коже, возможно, приводить к развитию местной реакции на коже.

У пациентов с КОД нередко отмечается сопутствующая ХИК (у 1/3 пациентов с ХИК наблюдается появление высыпаний в местах давления) [21, 22], иногда — АО. КОД часто протекает в сочетании с другими формами физической крапивницы, например с отсроченным дермографизмом (55 %), немедленным симпто-
Провокационные тесты и лабораторные исследования

В некоторых случаях для уточнения характера процесса проводится биопсия кожи. При анализе биоптата определяется более выраженный инфильтрат, чем при других формах крапивницы. В ранних высыпаниях КОД (< 5 ч) выявляется большое количество нейтрофилов и эозинофилов, в поздних — лимфоцитов и эозинофилов. Кроме того, биопсия помогает в дифференциальной диагностике КОД и уртикарного васкулита.

После сбора анамнеза и физикального осмотра диагноз должен подтверждаться провокационным тестированием — тестом с давлением: аппликация стандартизованного веса на выбранную область тела на определенное время в случае положительного результата приводит к появлению красных пальпируемых волдырей/АО (отечных папул и бляшек) в области контакта в течение 2–8 ч. Существует несколько разновидностей данного теста (рис. 9.2).

Металлические стержни с платформой для нанесения веса накладывают вертикально выпуклым концом диаметром 1,5 см на переднюю поверхность бедра у пациента в положении лежа (тест можно проводить на коже в области спины). Груз 2,5 или 4,5 кг добавляется на платформу на 20 или 15 мин соответственно, что приводит у пациентов с КОД к появлению индуративного волдыря, возникающего через 6 ч в области аппликации (рис. 9.3) [23]. Описано несколько вариантов этого теста: Lawlor и соавт. использовали стержень диаметром 1,5 см и вес от 2,29 (127 кПа) до 4,79 кг (266 кПа) в течение 15 мин на коже в области спины [39]; Barlow использовал стержень такого же диаметра с грузом 2,5 (139 кПа) и 3,5 кг (194 кПа) на коже передней области бедра в течение 20 мин [40]; в клинике Шарите (Германия) тестирование проводится на коже предплечий с помощью стержня 6,5 см в диаметре и весом 5 кг (14,8 кПа) в течение 15 мин [41].

Более удобным методом считается использование дермографометра с давлением 9,75 × 10^5 Па (99,4–100 г/мм^2) на кожу в области верхней части спины под правильным углом (обычно перпендикулярно) в течение 70 с. После этого пациент на протяжении 6 ч находится под наблюдением, что позволяет оценить реакцию с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности [9, 24].

Менее точный метод — применение 4–15 кг груза, подвешенного на плечо, бедро или предплечье в течение 15 мин [21, 25], что через несколько часов приводит к болезненному отеку и высыпаниям в местах сдавления кожи (рис. 9.4).

Любой из указанных тестов считается положительным, если в области давления возникает отсроченный красный пальпируемый отек кожи (бляшка, волдырь). Реакция оценивается пациентом и/или врачом примерно после 6 ч.
Крапивница от давления через 6 ч после окончания провокации. Она обычно не сопровождается зудом, чаще бывает жжение или болезненность. В случае положительного результата желательно провести пороговое тестирование, что позволит оценить активность заболевания и ответ на лечение (см. рис. 9.2).

Область кожи в местах проведения теста или контакта со стимулом может оставаться без изменений до 48 ч и не отвечать на последующее сдавление (высыпания не будут появляться до истечения этого срока) [26].

Во время обострения КОД возможны увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз и повышение уровня ингибитора протеазы α1-антипротеаза и общего антипротеаза в сыворотке.

Следует дифференцировать КОД с немедленной от давления крапивницей и СД (в т. ч. отсроченным). Лечение КОД — это заболевание с волнообразным течением с периодами ремиссии и обострения, которые могут продолжаться в течение недель и месяцев. У некоторых пациентов заболевание может длиться годами. Ответ на давление всегда связан с тяжестью заболевания, количеством и длительностью давления, областью тела.

Пациентам необходимо рассказать о заболевании, объяснить связь между давлением и высыпаниями и ответить на все вопросы. Нужно рекомендовать ношение свободной одежды и обуви.

Лечение КОД представляет определенные сложности, т. к. в настоящее время для этого не существует определенных высокоэффективных препаратов и есть результаты всего нескольких РКИ по изучению терапии заболевания. При появлении высыпаний от давления у пациентов с ХИК возможен хороший эффект от антигистаминных препаратов, хотя тяжелое течение КОД обычно не поддается такому лечению [19, 21]. Во многих случаях необходимо применение препаратов второй или третьей линии: ГКС, циклоспорина, антилейкотриеновых, в/в иммуноглобулина и других с учетом возможных побочных эффектов.

В некоторых случаях КОД эффективен прием НПВП [9], но эти ЛС могут приводить к обострению других видов крапивниц. В отдельных сообщениях была отмечена некоторая положительная динамика от других противовоспалительных препаратов, таких как дапсон (50 мг/сут) [27], сульфасалазин [28], хлорокин (20 мг/сут) [29], антагонист лейкотриеновых рецепторов монте-люкст (10 мг/сут) [30], а также транскапсемавая кислота, которая применяется для терапии НАО [31].

В РКИ, включавшем 36 пациентов с КОД, был показан более выраженный эффект от комбинированной терапии дезлоратадином 5 мг/сут и монтелукастом 10 мг/сут, чем от применения дезлоратадина в качестве монотерапии [32].

Добавление теофиллина (4 мг/кг/сут) к цетиризину (10 мг/сут) в одном открытком исследовании привело к большему эффекту, чем монотерапия цетиризином [34].

Системные ГКС могут облегчать симптомы КОД, но применяемые для этого дозы (обычно более 30 мг/сут) преднизолона) не подходят для долгосрочного лечения заболевания [19, 21]. Тем не менее важно использовать данные ЛС коротким курсом при тяжелых обострениях КОД, например при затруднениях ходьбы из-за выраженного отека стопы.

Топические ГКС, такие как клобетазол пропионат, используемый с окклюзией [35] или добавляемый в виде пенки 2 раза в сутки [36], могут оказаться эффективными в профилактике появления высыпаний в областях, связанных с частым сдавлением.

Прием циклоспорина 4 мг/кг/сут внутрь может быть полезен при ХК, связанной с КОД, и может помочь в случаях, когда крапивница от давления — доминирующий симптом.

К новым видам лечения относится в/в иммуноглобулин, назначаемый обычно в высоких дозах. В открытном исследовании с применением этого ЛС была отмечена
Клинический пример

Пациентка: 31 год; домохозяйка; наблюдалась весной 2011 г.

Жалобы: желтовато-коричневые высыпания, сопровождающиеся покраснением и зудом при расчесывании, употреблении некоторых пищевых продуктов, интенсивной ходьбе.

История заболевания: со слов пациентки, вышеуказанные жалобы впервые появились в 2000 г. (в возрасте 21 года). С течением времени заметила распространение высыпаний, в т. ч. на кожу лица, живота, груди, верхних и нижних конечностей. Длительное время симптомы заболевания никак не беспокоили. Появление зуда, волдырей отмечает при их местном раздражении, а также на фоне стрессовых ситуаций, приема алкоголя, острой, сладкой или соленой пищи, при интенсивной ходьбе, улучшение — при пребывании на морском воздухе.

Консультировалась у аллерголога-иммунолога и дерматолога, проведена биопсия кожи, выставлен диагноз пигментной крапивницы. Принимает по потребности (эпизодически) антигистаминные препараты с выраженным уменьшением зуда, высыпаний.

Аллергологический анамнез не отягощен.


Диагностика:

результаты всех проведенных исследований (общего и биохимического анализа крови, определение триптазы, УЗИ органов брюшной полости) оказались без патологических отклонений.

Диагноз: кожный пятнисто-папулезный мастоцитоз (пигментная крапивница).

Рекомендации: пациентке рекомендовано избегать контакта с провоцирующими факторами, приводящими к обострению заболевания. С учетом того, что высыпания и зуд беспокоют ее нечасто, а симптомы СМЦ отсутствуют, назначена антигистаминная симптоматическая терапия по требованию, в первую очередь для контроля зуда.

Поскольку у пациентов с началом заболевания в зрелом возрасте часто наблюдается переход КМЦ в системное заболевание, рекомендовано постоянное наблюдение у специалиста.

Высокий уровень общей триптазы служит важным диагностическим признаком СМЦ, но нужно помнить, что он может повышаться при других гематологических заболеваниях и тяжелой аллергической реакции. Поэтому в сомнительных случаях определение триптазы следует повторить спустя несколько недель.

Лечение многих пациентов с МЦ, особенно с кожным, заключается в подборе лечения, направленного на достижение контроля над заболеванием, хотя при его агрессивном течении часто требуется циторедуктивная терапия. Пациентов с тяжелым течением МЦ и с показаниями к химиотерапии нужно направлять на консультацию к гематологу, дерматологу и иммунологу.

К настоящему времени сделано много важных открытий, касающихся патогенеза, диагностики и лечения заболевания (например, определена ведущая роль D816V-мутаций Kit), но все еще существует необходимость в проведении дальнейших РКИ для лучшего понимания генетических особенностей заболевания и молекулярного механизма, что в будущем может привести к появлению новых и более направленных видов терапии.