

Аутоиммунная крапивница у детей: проблемы и пути решения

А.Н. Пампура, Т.Н. Соловей

Autoimmune urticaria in children: Problems and ways of solution

A.N. Pampura, T.N. Solovei

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии

В обзоре представлены современные представления о патогенезе, клинических манифестациях, диагностике и терапии аутоиммунной крапивницы у детей.

Ключевые слова: аутоиммунная крапивница, хроническая крапивница, дети, диагностика, лечение.

The review presents the current views of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy of autoimmune urticaria in children.

Key words: autoimmune urticaria, chronic urticaria, children, diagnosis, treatment.

В последние годы в клинической практике выявляется все больше детей с жалобами на уртикарные высыпания. В том случае, если уртикарные высыпания персистируют или рецидивируют более 6 нед, мы можем говорить о хронической крапивнице. Распространенность хронических крапивниц в детском возрасте составляет 0,1–3% [1]. Заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, что выражается в слабости, нарушениях сна, социальной изоляции, снижении успеваемости, эмоциональных расстройствах [2, 3]. При этом до недавнего времени у 70% больных с хроническими крапивницами этиологической и патогенетической причины заболевания выявить не удавалось и ставился заключительный диагноз «хроническая идиопатическая крапивница». Определенный прогресс в диагностике и терапии хронических крапивниц связан с изучением аутоиммунных механизмов возникновения заболевания.

Взаимосвязь хронических крапивниц и аутоиммунных заболеваний известна достаточно давно, однако впервые достоверная информация по данной проблеме была получена только в 1989 г. А. Leznoff и G. Sussman [4] установили, что у 14% из 624 больных с хронической крапивницей выявлялись аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Распространен-

ность аутоиммунного тиреоидита у детей с хронической идиопатической крапивницей составляет 4,3% [5], что значительно меньше, чем у взрослых, страдающих данным заболеванием, однако больше, чем в невыборочной детской популяции. В дальнейшем у детей с хроническими крапивницами были описаны различные аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, ювенильный ревматоидный артрит, инсулинозависимый сахарный диабет, целиакия).

Непосредственно возникновение термина «аутоиммунная крапивница» связано с открытием функциональных аутоантител, которые обладают способностью активировать тучные клетки и базофилы, перекрестно связывая иммуноглобулин (Ig) E или высокоаффинный рецептор к IgE (FcεRI), что приводит к высвобождению медиаторов воспаления и развитию уртикарий. Именно наличие функциональных аутоантител у некоторых больных с хронической крапивницей обуславливает волдырную реакцию при внутрикожном введении собственной сыворотки (аутосыворотки) больному.

Присутствие антител к IgE у больных с хронической крапивницей (холодовой) впервые обнаружили В. Gruber и соавт. [6]. Авторы предположили, что эти антитела могут быть вовлечены в развитие поражения кожи. Данные аутоантитела преимущественно принадлежат к подтипам IgG₁ и IgG₃, которые обладают способностью связывать комплемент [7]. Аутоантитела к IgE были выявлены не только у больных с хронической крапивницей, но и у пациентов с атопическим дерматитом, гипер-IgE синдромом [8], псориазом и у здоровых доноров [9].

М. Hide обнаружил у больных с хронической кра-

© А.Н. Пампура, Т.Н. Соловей, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 1:76–84

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., рук. отделения аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Соловей Татьяна Николаевна — к.м.н., врач-педиатр того же отделения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

пивницей аутоантитела, которые могли стимулировать высвобождение гистамина, связываясь непосредственно с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), а не с IgE [10]. Как показали исследования, IgG антитела к α-цепи FcεRI присутствуют в сыворотке у 38% больных хронической крапивницей. Эти аутоантитела отсутствуют у здоровых доноров, больных атопическим дерматитом, псориазом [11]. Аутоантитела к α-цепи FcεRI у больных с хронической крапивницей относятся главным образом к подклассу IgG₃, достаточно часто — к IgG₁ и редко — к IgG₄ [12]. Необходимо отметить, что аутоантитела к FcεRIα также были обнаружены при ряде аутоиммунных болезней (буллезном пемфигоиде, дерматомиозите, системной красной волчанке), но они относятся к IgG₂ и IgG₄ (комплементнесвязывающим) подклассам. Существует мнение, что хроническая крапивница является единственной болезнью, в развитии которой принимают участие гистаминвысвобождающие аутоантитела к FcεRIα. Уровень этих аутоантител коррелирует с активностью болезни [13], а их устранение ведет к ремиссии заболевания [14].

Впервые способность аутологичной сыворотки больных хронической крапивницей вызывать уртикарии при инъекции в кожу в период обострения отметили С. Grattan и соавт. в 1986 г. [15]. В дальнейшем для обозначения данной манипуляции был введен термин «кожный тест с аутологичной сывороткой» (autologous serum skin test). Приблизительно у 50–60% взрослых, страдающих хронической идиопатической крапивницей, интрадермальное введение аутологичной сыворотки вызывает развитие волдыря и гиперемии, которые не возникают у пациентов с физическими крапивницами (симптоматический дермографизм, холинергическая крапивница) или у здоровых субъектов [16]. По данным L. Brunetti и соавт. [17], среди детей с хроническими идиопатическими крапивницами функционально активные аутоантитела к IgE или к рецептору IgE выявляются в 31% случаев. Более того, G. Du Toit и соавт. [18] обнаружили анти-FcεRI антитела у 47% детей, страдающих хроническими крапивницами. Согласно нашим данным, у 29,5% детей с хроническими идиопатическими крапивницами выявляется положительный кожный тест с аутологичной сывороткой, а среди всех детей с хроническими крапивницами тест позитивен только у 6,25% [19].

Сыворотки больных хронической крапивницей, в соответствии с иммунореактивностью и функциональными особенностями аутоантител, можно разделить на 5 вариантов:

1) содержащие анти-FcεRI аутоантитела, высвобождающие гистамин (26% случаев);

2) содержащие анти-FcεRI аутоантитела, не обладающие способностью к высвобождению гистамина (15%);

3) содержащие анти-IgE аутоантитела, высвобождающие гистамин (9%);

4) содержащие неиммуноглобулиновый фактор, обладающий способностью к высвобождению гистамина из тучных клеток, но не из базофилов (9%),

5) не содержащие конкретный фактор (41%).

Больные, сыворотки которых обладают гистаминвысвобождающей активностью, страдают более тяжелой крапивницей [16]. Необходимо отметить, что сыворотки некоторых пациентов, у которых не обнаруживаются анти-FcεRI (или анти-IgE) аутоантитела, могут вызвать высвобождение из базофилов гистамина [18].

Таким образом, значение анти-FcεRI и анти-IgE аутоантител в развитии аутоиммунной крапивницы определяется следующими фактами [20]:

- функциональные гистаминвысвобождающие (FcεRIα) аутоантитела не выявлены у здоровых лиц и пациентов с другими видами крапивницы;
- FcεRIα-аутоантитела высвобождают гистамин из тучных клеток и базофилов;
- FcεRIα-аутоантитела вызывают образование волдыря при внутрикожном введении здоровым добровольцам;
- уровень аутоантител в крови коррелирует с активностью болезни;
- устранение антител приводит к ремиссии болезни.

Причина, вызывающая продукцию этих аутоантител у больных с крапивницей, неизвестна [21, 22]. Вместе с тем существует ряд гипотез формирования аутоиммунной крапивницы. Безусловно, важное значение имеет наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний и, в частности, аутоиммунной крапивницы. Так, у больных с хронической крапивницей, имеющих гистаминвысвобождающую активность сыворотки как *in vivo* (положительная кожная проба с аутосывороткой), так и *in vitro*, выявляется ассоциация с аллелями HLA-DRB1*04 (DR4) и DQB1*0302 (DQ8) [23]. Больные крапивницей, имеющие негативную кожную пробу с аутосывороткой при отсутствии высвобождения гистамина *in vitro*, демонстрируют частоту HLA-DR4 и HLA-DQ8, аналогичную контролю.

Наиболее вероятным индуктором непосредственного синтеза аутоантител представляются инфекционные агенты, которые предположительно сходны по эпитопам с участками молекулы IgE или FcεRI (эффект мимикрии). Косвенно, по нашему мнению, о значении инфекционного фактора в развитии аутоиммунной крапивницы свидетельствует и тот факт, что по ряду клинико-лабораторных характеристик она в значительной степени сходна с инфекционной крапивницей.

Особое внимание в патогенезе аутоиммунной крапивницы уделяется комплементу как важному

фактору высвобождения гистамина из тучных клеток. Известно, что сыворотка больных, содержащая аутоантитела к FcεRI, теряет способность к индукции уртикарий-эритемы после инактивации комплемента и элиминирования IgG [24].

Показано, что связывание аутоантител с аутоантигенами (FcεRI или IgE) активирует ранние компоненты системы комплемента и связывание C5a с рецепторами комплемента на тучных клетках или базофилах, что вызывает или усиливает высвобождение гистамина [25, 26]. Клинически значимое высвобождение гистамина тучными клетками под действием аутоантител к FcεRIα ограничено только кожей. Этот факт может быть объяснен отсутствием экспрессии рецепторов к C5a в легких и слизистой кишечника [27].

Снижение количества циркулирующих базофилов у больных с хронической крапивницей впервые обнаружил в 1961 г. Н. Rorsman [28]. При этом автор не выявил уменьшения формирования этих клеток в костном мозге и их аккумуляции в уртикариях. Это позволило предположить, что причиной базопении является дегрануляция и разрушение клеток в кровотоке. Более того, базопения выражена у больных с ангиоотеком и значительным количеством уртикарных элементов, тогда как в случае физической крапивницы базопении не наблюдается [29].

Базофилы больных хронической крапивницей имеют и функциональные особенности, в частности, снижена их способность к высвобождению гистамина в ответ на стимуляцию анти-IgE антителами [30], что, вероятно, связано с десенситизацией рецепторов FcεRI аутоантителами. В то же время снижения высвобождения гистамина не обнаруживается при стимуляции базофилов неиммунными факторами [31].

Количество тучных клеток непосредственно в волдыре у больных хронической крапивницей повышено в 10 раз [32]. С другой стороны, в участках кожи без уртикарий количество тучных клеток не отличается от такового у здоровых лиц [33]. Тучные клетки больных хронической крапивницей более чувствительны к неспецифической стимуляции.

Клиническая картина аутоиммунной крапивницы мало отличается от хронической идиопатической крапивницы. Наш опыт свидетельствует, что в большинстве случаев аутоиммунная крапивница протекает тяжелее, с более выраженным зудом, чаще имеют место системные симптомы. Течение заболевания у детей, как правило, персистирующее. При этом у 70% больных детей крапивница расценивается как тяжелая, а у 30% — среднетяжелая [3]. У всех наблюдаемых в клинике детей с аутоиммунной крапивницей отмечались ангиотеки, а системные симптомы имели место в 80% случаев. В отличие от других форм хронических крапивниц у детей при аутоиммунной крапивнице среди пациентов преобладают девочки (60%) [19]. Часто у детей с тяжелым течени-

ем аутоиммунной крапивницы отмечаются слабость, недомогание, утомляемость, подавленность, чувство жара и т.д. Тем не менее некоторые исследователи считают, что аутоиммунная крапивница значительно не отличается по тяжести от других хронических форм заболевания [34].

Для детей с аутоиммунной крапивницей характерной представляется невысокая частота встречаемости наследственной отягощенности по atopическим заболеваниям, низкий уровень IgE в сыворотке. В то же время для различных форм хронических крапивниц у детей, особенно холинергической, эти признаки типичны [3]. По нашим данным, не менее чем у 30% детей с аутоиммунной крапивницей выявляется аутоиммунный тиреоидит. Необходимо подчеркнуть, что именно у детей с аутоиммунной крапивницей в наибольшей степени в сравнении с другими хроническими формами заболевания нарушается качество жизни [19].

Диагностика аутоиммунной крапивницы в клинической практике основывается на непрямом выявлении анти-FcεRIα и анти-IgE антител. С этой целью используют кожный тест с аутосывороткой, тест высвобождения гистамина из базофилов здоровых доноров под действием сыворотки больных хронической крапивницей. Эти тесты основаны на двух различных феноменах. Кожный тест с аутосывороткой свидетельствует о высвобождении гистамина из тучных клеток кожи, без достоверного указания на наличие функциональных аутоантител. Тогда как тест высвобождения гистамина из базофилов устанавливает именно наличие аутоантител [26]. Кожная проба с аутосывороткой информативна как скрининговый тест для выявления аутоиммунной крапивницы.

Кожная проба с аутосывороткой проводится в период обострения заболевания [35]. За 48 ч до постановки пробы отменяют антигистаминные препараты, за 10 суток — трициклические антидепрессанты. Кровь забирают в стерильных условиях из кубитальной вены в вакуумные пробирки без гепарина, оставляют при комнатной температуре на 30 мин, после чего центрифугируют при 400 g в течение 20 мин. Для постановки пробы используется свежая сыворотка. Внутрикожно на сгибательной поверхности предплечья вводят 50 мкл аутологичной сыворотки и аналогичные объемы гистамина 10 мкг/мл (положительный контроль) и физиологического раствора (отрицательный контроль). Расстояние между каждой инъекцией — не менее 5 см. Волдырь и гиперемия оцениваются через 30 мин. Положительным считается кожный тест, если диаметр гиперемизованного волдыря равен или превышает на 1,5 мм отрицательный тест-контроль.

Несмотря на то что тест достаточно простой, могут возникнуть проблемы с воспроизводимостью. Регулярное проведение теста, постановка на двух руках

снижают возможность ошибки и повышают его клиническую ценность [35].

При стандартном выполнении кожного теста с аутологичной сывороткой его чувствительность составляет приблизительно 70%, а специфичность — 80% в сравнении с результатами определения функциональных аутоантител методом высвобождения гистамина из базофилов здоровых доноров под действием сыворотки больных [35]. Другими словами, только у 70% больных, имеющих аутоантитела (определенные иммуноблоттингом или ELISA), кожный тест с аутологичной сывороткой позитивный, тогда как 20% субъектов, у которых не обнаруживаются аутоантитела *in vitro*, имеют позитивный кожный тест с аутосывороткой.

По данным L. Brunetti и соавт. [17], у детей отмечается более высокое соответствие между результатами кожного теста с аутологичной сывороткой и тестом высвобождения гистамина из базофилов здоровых доноров под действием сыворотки больных хронической крапивницей. Так, чувствительность и специфичность кожного теста с аутологичной сывороткой составляют 78 и 85% соответственно. В то же время необходимо отметить достаточно неожиданные результаты, представленные в работе A. Magi, — 86% детей с респираторной аллергией и 45% здоровых имеют позитивный тест с аутосывороткой [36].

Есть мнение, что к кожному тесту с аутологичной сывороткой недостаточно толерантны дети младшего возраста, которые испытывают значительный дискомфорт при выполнении внутрикожной инъекции в отсутствие топических анестетиков [37]. Наш опыт свидетельствует о достаточно хорошей переносимости данной процедуры детьми при наличии соответствующего психологического контакта со стороны медицинского персонала и родителей. Положительная кожная проба с аутосывороткой коррелирует с тяжестью симптомов, но не связана с длительностью их дальнейшего течения [16]. При использовании для диагностики аутоиммунной крапивницы только кожной пробы с аутосывороткой (без определения высвобождения гистамина из базофилов доноров под действием сыворотки больных) более обоснованным представляется диагноз аутореактивной крапивницы. При отрицательном результате кожной пробы с аутосывороткой детям с тяжелым течением хронической крапивницы в нашей клинике данный тест выполняется повторно через год.

Подтверждает присутствие функциональных анти-FcεRI аутоантител обнаружение высвобождения гистамина из базофилов здоровых доноров (с высоким и низким уровнем сывороточного IgE) под действием сыворотки больных хронической крапивницей. При низком уровне IgE существуют условия для взаимодействия аутоантител сыворотки с высокоаффинными IgE рецепторами (FcεRIα), при высо-

ком уровне IgE возможно выявление анти-IgE антител, так как рецепторы насыщены IgE-антителами. В настоящее время этот метод считается «золотым стандартом» для определения функциональных антител при аутоиммунной хронической крапивнице. Вместе с тем надо отметить значительное количество ложноотрицательных результатов. Метод исключительно сложен для использования в практической деятельности и, к сожалению, в Российской Федерации не применяется в клинической практике. Есть указания на более высокий уровень высвобождения гистамина в случае преинкубации базофилов с интерлейкином-3, причем доля позитивных сывороток в этом случае не изменяется [38].

Простого количественного теста *in vitro* для определения анти-FcεRIα и анти-IgE, к сожалению, пока не существует. Несмотря на то что имеются сообщения об использовании с этой целью иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга, не получено взаимосвязи их результатов с функциональными тестами (высвобождение гистамина и других медиаторов). Специфичность и чувствительность указанных методов низкая. В настоящее время для диагностики аутоиммунной крапивницы они не применяются [26], а используются исключительно в научных целях.

Кроме того, достаточно чувствительным и простым дополнительным критерием диагностики аутоиммунной крапивницы является отсутствие или значительное снижение количества базофилов в периферической крови. Есть мнение о возможности использования в качестве маркера хронической аутоиммунной крапивницы оценки сывороточного уровня CD203c, повышающегося при перекрестном связывании FcεRIα-рецепторов на активированных базофилах [39]. Вместе с тем до настоящего времени сведения о применении этого маркера в клинической практике отсутствуют.

Гистологические данные малоинформативны и не носят специфического характера для данного типа крапивницы [20].

В целом обследование больных с предполагаемой аутоиммунной крапивницей проводится в соответствии с принципами обследования при хронической крапивнице (консенсус). Детям с аутоиммунной крапивницей показано определение антитиреоидных антител, уровня тиреоидных гормонов, антинуклеарных антител, уровня глюкозы в крови.

Подходы к лечению аутоиммунной крапивницы основаны, как правило, на результатах исследований в более широкой группе больных с хронической идиопатической крапивницей. При этом надо понимать, что только у части больных (20–70%) с хронической идиопатической крапивницей можно выявить аутоантитела к FcεRIα или IgE. В терапии аутоиммунной крапивницы условно можно выделить несколь-

ко этапов. На первом этапе устраняются предполагаемые или установленные (в ходе обследования) провоцирующие факторы (нестероидные противовоспалительные средства, тепловая нагрузка, гистаминолибераторы и т.д.) и назначается стандартная (базовая) терапия антигистаминными препаратами второго поколения. Врач должен предоставить родителям ребенка полноценную информацию об аутоиммунной крапивнице, что в дальнейшем позволит в значительной степени избежать излишнего психоэмоционального стресса, ненужных методов обследования, бесконечного соблюдения неадекватной диеты, применения сомнительных методов лечения и т.д.

На втором этапе, в случае недостаточной эффективности проводимой терапии рассматривается вопрос об ее изменении путем использования различных схем приема антигистаминных препаратов с учетом индивидуальной чувствительности.

На третьем этапе, при отсутствии достаточного контроля заболевания используются альтернативные методы лечения (глюкокортикоиды, циклоспорин, блокаторы рецепторов лейкотриенов, плазмаферез и т.д.).

Элиминационная диета детям с хронической идиопатической крапивницей (к которым относятся и аутоиммунная) подразумевает исключение продуктов, содержащих пищевые добавки, гистаминолибераторы, высокие концентрации гистамина. Положительный эффект от диеты с низким содержанием «псевдоаллергенов» можно ожидать не ранее чем через 14 дней после ее начала. Так, I. Ehlers и соавт. [40] исследовали влияние элиминационных диет, исключающих консерванты, пищевые красители и гистаминолибераторы, на течение хронических крапивниц и показали, что в результате соблюдения таких диет у 73% детей отмечалась стойкая длительная (более 6 мес) клиническая ремиссия, начинавшаяся в течение первых 3 нед после назначения диеты. Специфичность назначаемой диеты подтверждалась провокационными тестами с продуктами-гистаминолибераторами, проводимыми двойным слепым методом. Авторы считают, что такой высокий процент ремиссий хронических крапивниц вследствие назначения элиминационных диет свидетельствует о непосредственном влиянии продуктов питания на развитие заболевания.

Ремиссия крапивницы, приписанная элиминационным диетам, по данным разных исследователей, возникает в 30—90% случаев. Однако существует и гораздо менее оптимистичный взгляд на возможности диеты с исключением псевдоаллергенов у больных с хронической крапивницей. Так, при использовании двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного теста с этими веществами не удавалось воспроизвести крапивницу у больных с хроническим течением заболевания [41].

Причем пациенты, у которых активность хронической крапивницы уменьшилась, могут питаться различными продуктами без возникновения симптомов. С учетом этих данных можно предположить, что пищевые добавки способны повышать чувствительность тучных клеток к различной стимуляции, однако в большинстве случаев они не являются непосредственными индукторами уртикарий у больных хронической крапивницей. В этой связи мы придерживаемся следующей тактики — длительность элиминационной диеты у детей с хронической крапивницей должна составлять 2—3 мес, и далее тактика должна определяться с учетом клинического состояния больных. Если в течение этого срока не выявляется позитивного эффекта от элиминационной диеты, то она расширяется. При уменьшении активности крапивницы продукты постепенно вводятся в рацион. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют данные об эффективности элиминационной диеты у больных с аутоиммунной крапивницей.

Необходимо подчеркнуть, что назначение ряда препаратов (например, поливитаминов, нестероидных противовоспалительных средств и т.д.) у детей с хронической крапивницей должно определяться в соответствии со строгими показаниями.

Препаратами первой линии для лечения аутоиммунной крапивницы у детей являются H_1 -блокаторы второго поколения, в дозах, разрешенных инструкцией. В международных согласительных документах подчеркивается, что седативные антигистаминные средства нельзя стандартно рассматривать как препараты первой линии в лечении хронической крапивницы, за исключением тех ситуаций, когда неседативные антигистаминные препараты недоступны, или особых случаев, когда установлено, что H_1 -блокаторы первого поколения более эффективны и лучше переносятся в сравнении с неседативными H_1 -блокаторами [42].

Антигистаминные препараты как первого, так и второго поколения в той или иной степени эффективны в контроле зуда и уменьшении количества, размера и длительности уртикарий. Вместе с тем при использовании H_1 -блокаторов первого поколения врач должен осознавать возможность нежелательных побочных действий (седативный эффект, сухость слизистых оболочек полости рта, носа, гортани, головокружение, вялость, нарушение аппетита и т.д.), а также необходимость 2—3-кратного ежедневного приема. Особенно следует подчеркнуть, что H_1 -блокаторы первого поколения оказывают влияние на когнитивные функции, и это также значительно ограничивает возможность их использования при хронических крапивницах у детей. Безусловно, при приеме H_1 -блокаторов надо учитывать суточные ритмы усиления зуда и высыпаний.

К сожалению, данные, полученные с применением методов доказательной медицины, свидетельствующие об эффективности H_1 -блокаторов как у взрослых, так и у детей, страдающих аутоиммунной крапивницей, до настоящего времени практически отсутствуют. Поэтому во взрослой практике при лечении больных опираются прежде всего на исследования, проведенные у пациентов с хронической идиопатической крапивницей. В то же время исследований эффективности и безопасности терапии хронических крапивниц у детей, выполненных с применением методов доказательной медицины, исключительно мало [43, 44]. Это обуславливает подход с использованием «педиатрического правила», при котором на детей экстраполируются результаты исследований, проведенных у взрослых, если состояния в значительной степени протекают схоже (патогенез, клинические проявления и т.д.) и фармакотерапия дает подобный эффект и у взрослых и у детей. В этой связи особого внимания заслуживает изучение сравнительной эффективности и безопасности антигистаминных препаратов второго поколения, проведенное у взрослых, страдающих хронической идиопатической крапивницей, с использованием критериев доказательной медицины. Согласно полученным результатам, среди указанных лекарственных средств наибольшей эффективностью и безопасностью обладают левоцетиризин, дезлоратадин, цетиризин.

Представляет интерес недавно завершенное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование Р. Potter и соавт. [45], в которое были включены 886 пациентов (438 получали левоцетиризин и 448 — дезлоратадин). Оценивалась сравнительная эффективность 4-недельной терапии левоцетиризином в дозе 5 мг в сутки и дезлоратадином в дозе 5 мг в сутки у больных хронической идиопатической крапивницей.

Показано, что левоцетиризин в большей степени уменьшал интенсивность зуда в сравнении с дезлоратадином уже на первой неделе терапии (шкала тяжести зуда 1,02 и 1,18 для левоцетиризина и дезлоратадина соответственно; $p < 0,001$). Данные различия сохранялись в течение всего 4-недельного периода терапии ($p = 0,004$). Кроме того, продолжительность тяжести симптомов крапивницы уменьшалась при приеме левоцетиризина в сравнении с дезлоратадином как в течение первой недели, так и на протяжении всего исследования. Общее удовлетворение пациентов терапией было более выражено в группе получавших левоцетиризин по сравнению с дезлоратадином после 1 и 4 нед ($p = 0,012$ и $p = 0,021$ соответственно). Данные по безопасности антигистаминных препаратов в основном были схожи. В группе больных, получавших левоцетиризин, чаще отмечался седативный эффект (5,9% случаев) в сравнении с пациентами, находившимися на терапии дезлоратадином (2,9%).

Этот эффект представляется ожидаемым, он совпадает с результатами ранее проведенных исследований.

В случае недостаточной эффективности монотерапии H_1 -блокатором второго поколения осуществляется подбор препарата с учетом индивидуальной эффективности и переносимости лекарственного средства. Антигистаминные препараты являются обратными агонистами; связывая H_1 -рецептор, они переводят его в неактивную конформационную форму [46]. При этом устанавливается равновесие между активными и неактивными формами H_1 -рецептора. Следовательно, эффективность антигистаминных препаратов определяется долей занятых ими H_1 -рецепторов и, вероятно, повышается при постоянном приеме и более высоких дозах препарата. Необходимо учитывать изменение клинического ответа в течение курса терапии антигистаминными средствами. Так, эффективность H_1 -блокаторов второго поколения может увеличиваться при их курсовом применении.

В связи с широкой вариацией индивидуального ответа на антигистаминные препараты при недостаточной эффективности одного H_1 -блокатора желательно попытаться использовать другой. В тяжелых случаях хронической крапивницы возможно сочетание антигистаминных препаратов первого и второго поколений. При этом утром назначается высокоселективный препарат, а перед сном — препарат первого поколения. На наш взгляд, среди антигистаминных препаратов первого поколения, используемых для лечения персистирующих форм хронической крапивницы, особого внимания заслуживает гидроксизин, который обладает высокой клинической эффективностью и достаточно хорошим профилем безопасности. Детям от 1 года до 6 лет гидроксизин (атаракс) назначается в дозе 1 мг/кг в сутки, максимум — 2,5 мг/кг в сутки; с 6 лет — 1 мг/кг в сутки, максимум — 2 мг/кг в сутки в несколько приемов.

В терапии взрослых, страдающих хроническими крапивницами, как правило, при неэффективности лицензированной дозы антигистаминного препарата второго поколения ее увеличивают в 2—4 раза. Однако в детской практике такое действие неправомерно. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время достаточно обоснованным представляется проведение клинических исследований эффективности и безопасности повышенных доз неседативных антигистаминных средств у детей с хронической крапивницей. При неэффективности H_1 -блокаторов в терапии хронических форм крапивниц используются и другие препараты.

Есть данные о более высокой эффективности комбинированной терапии H_1 -блокаторами и антагонистами рецепторов к лейкотриену D4 (препарат зафирлукаст) у больных с хронической крапивницей (старше 12 лет) при наличии у них аутоиммунной формы заболевания. Тогда как у пациентов с негатив-

ной кожной пробой аутосывороткой данная комбинация не имела каких-либо преимуществ [47]. Вместе с тем до настоящего времени нет однозначного мнения об эффективности применения блокаторов рецепторов цистенил-лейкотриенов в терапии аутоиммунной крапивницы и обычно они назначаются эмпирически с оценкой результата через 4–6 нед.

Безусловно, в детской практике при отсутствии результата от использования антигистаминных препаратов наиболее часто применяют глюкокортикостероиды. Преднизолон назначается в дозе 0,25–0,5 мг/кг в сутки в течение 5 дней с постепенной отменой за 5–6 дней. Возможно применение преднизолона через день. Длительность курса должна ограничиваться с учетом побочных эффектов кортикостероидов.

Существует мнение, что при отсутствии или недостаточной эффективности курса преднизолона возможно назначение циклоспорина (2,5–5 мг/кг в сутки) в течение 2–4 мес. При этом, безусловно, должны учитываться серьезные противопоказания и побочные эффекты препарата. К сожалению, данных о клиническом использовании циклоспорина у детей очень мало. Среди них интерес представляет исследование D. Doshi и M. Weinberger, применивших циклоспорин (Neoral в дозе 3 мг/кг в сутки, разделенной на два приема) у 7 детей в возрасте 9–16 лет, у которых высокие дозы антигистаминных препаратов и даже альтернирующий прием преднизолона были неэффективны. У всех больных была отмечена ремиссия заболевания: у 6 через 1–4 нед и у одного ребенка через 8 нед. Побочных эффектов не отмечалось [48]. Есть данные о высокой степени стероидсберегающего эффекта циклоспорина у больных с аутоиммунной крапивницей, резистентной к антигистаминным препаратам [49].

У больных с аутоантителами к FcεRI возможно эффективное использование внутривенного иммуноглобулина в течение 5 дней [50]. Вместе с тем существуют значительные разногласия в определении дозы и режима терапии внутривенными иммуноглобулинами. Достоверных данных об эффективности использования H₂-блокаторов, дапсона, сульфасалазина, трициклических антидепрессантов, блокаторов кальциевых каналов для лечения аутоиммунной крапивницы, как и хронической идиопатической крапивницы, до настоящего времени нет.

В последние годы появились сообщения об использовании моноклональных антител в лечении хронической крапивницы. Так, омализумаб с успехом применяли у взрослых с аутоиммунной крапивницей. В данной работе было отмечено снижение активности заболевания через 4 нед терапии [51]. Кроме того, есть единичные сообщения о клинической эффективности омализумаба в педиатрической практике. В частности, препарат был с успехом применен

у 12-летней девочки, страдавшей в течение 14 мес рефрактерной к терапии аутоиммунной крапивницей/ангиоотеком. Эффект был отмечен после третьей инъекции омализумаба; в катамнезе через 12 мес симптомы отсутствовали и кожный тест с аутосывороткой был негативный [52].

Описано использование при тяжелой хронической крапивнице антител к CD20. Данная терапия (ритуксимаб в дозе 375 мг/м², четыре внутривенных введения) была назначена 12-летнему мальчику, страдавшему тяжелой хронической крапивницей и сахарным диабетом. Уже в течение недели после первой инъекции было отмечено значительное улучшение состояния. Причем появилась чувствительность к антигистаминным препаратам [53]. Вместе с тем столь быстрое исчезновение симптомов в течение недели после первой инъекции невозможно объяснить механизмом действия моноклональных антител к CD20, так как период полужизни IgG₃ составляет 7,5–9 дней, а IgG₁–18–23 дня. Возможно, столь быстрый ответ связан с наличием у ребенка гипогаммаглобулинемии.

Использование плазмафереза в терапии аутоиммунной крапивницы достаточно ограничено, и эффект от данного мероприятия неустойчив.

Поскольку крапивница может предшествовать манифестации специфических аутоиммунных заболеваний, детям с хронической крапивницей должен проводиться мониторинг симптомов, позволяющих заподозрить определенное аутоиммунное заболевание, с дальнейшей периодической переоценкой результатов лабораторных исследований.

Прогноз аутоиммунной крапивницы у детей вариабелен, что объясняется значительными различиями в патогенезе заболевания. Вероятно, правильнее оценивать не длительность хронической крапивницы вообще, а динамику симптомов. На фоне использования антигистаминных препаратов в течение первого года терапии удается добиться позитивного (хороший, удовлетворительный) эффекта только у 30% больных. Через 3 года более чем у 70% детей отмечается отчетливая положительная динамика, однако полной ремиссии не наблюдается [19].

Таким образом, за последние годы произошел значительный прогресс в понимании патогенеза хронических крапивниц и, в частности, выделения аутоиммунной крапивницы. Однако остается исключительно много неясного, что прежде всего связано с гетерогенностью аутоиммунной крапивницы. Об этом свидетельствует множество фактов: наличие нескольких вариантов сыворотки (иммунологически и функционально различающихся в отношении базофилов и тучных клеток); отсутствие полного соответствия между результатами разных методов исследования (кожный тест с аутосывороткой, аутоантитела, дегрануляция базофилов); различия в эффективности терапии (некоторым больным помогают антигиста-

минные препараты, тогда как другим пациентам необходима альтернативная терапия). Определенный вклад в неоднозначность интерпретации многочисленных исследований по аутоиммунной крапивнице

вносят различия в методах постановки диагноза. Вероятно, с учетом арсенала методов, имеющихся в нашем распоряжении, более обоснованным представляется диагноз аутореактивной крапивницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaplan A.P. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 175–179.
2. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life // Br. J. Dermatol. 1997. Vol. 136. P. 197–201.
3. Пампура А.Н., Соловей Т.Н. Клинические формы и принципы терапии хронических крапивниц у детей // Рос. алергологич. журн. 2008. №1. С. 24–33.
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. Vol. 84. P. 66–71.
5. Levy Y., Segal N., Weintrob N., Danon Y.L. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity // Arch. Dis. Childh. 2003. Vol. 88. P. 517–519.
6. Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J. et al. Prevalence and functional role of anti-autoantibodies in urticarial syndromes // J. Invest. Dermatol. 1988. Vol. 90. P. 2135.
7. Soundararajan S., Kikuchi Y., Joseph K., Kaplan A.P. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 115. P. 815–821.
8. Quinti I., Brozek C., Wood N. et al. Circulating IgG autoantibodies to IgE in atopic syndromes // J. Allergy Clin. Immunol. 1986. Vol. 77. P. 586–594.
9. Twena D.M., Marshall J.S., Haeney M.R., Bell E.B. A survey of nonatopic and atopic children and adults for the presence of anti-IgE autoantibodies // Clin. Immunol. Immunopathol. 1989. Vol. 53. P. 40–51.
10. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E. et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 1599–1604.
11. Zweiman B., Valenzano M., Atkins P.C. et al. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol. 98. P. 89–98.
12. Greaves M.W. Chronic urticaria // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. P. 1767–1772.
13. O'Donnell B.F., Barr R.M., Black A.K. et al. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria // Br. J. Derm. 1998. Vol. 138. P. 101–106.
14. Grattan C.E., Francis D.M., Barr R.M. et al. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria // Lancet. 1992. Vol. 339. P. 1078–1080.
15. Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P. et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria — a clinical, immunological and histological evaluation // Br. J. Dermatol. 1986. Vol. 114. P. 583–590.
16. Sabroe R.A., Fiebiger E., Francis D.M. et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 110. P. 492–499.
17. Brunetti L., Francavilla R., Miniello V.L. et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. P. 922–927.
18. Tong L.J., Balakrishnan G., Kochan J.P. et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 99. P. 461–465.
19. Соловей Т.Н. Патогенетическая характеристика клинических форм хронической крапивницы, обоснование дифференцированной тактики диагностики и лечения у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 21 с.
20. Greaves M.W., Kaplan A.P. Urticaria and Angioedema. Marsel Dekker, Ink New York Basel, 2004. 327 p.
21. Greaves M.W. Chronic idiopathic urticaria // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 3. P. 363–368.
22. Kaplan A.P. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. P. 465–474.
23. O'Donnell B.F., Neill C.M., Francis D.M. et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria // Br. J. Dermatol. 1999. Vol. 140. P. 853–858.
24. Fagiolo U., Kricek F., Ruf C. et al. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106. P. 567–572.
25. Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. P. 169–172.
26. Kikuchi Y., Kaplan A.P. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 107. P. 1056–1062.
27. Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. Anti-FcεRIa autoantibodies in autoimmunemediated disorders: identification of a structure-function relationship // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. P. 243–251.
28. Rorsman H. Basopenia in urticaria // Acta Allergol. 1961. Vol. 6. P. 185–215.
29. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria // Acta Allergol. 1962. Vol. 17. P. 168–184.
30. Kern F., Lichtenstein L.M. Defective histamine release in chronic urticaria // J. Clin. Invest. 1976. Vol. 57. P. 1369–1377.
31. Sabroe R.A., Francis D.M., Barr R.M. et al. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. Vol. 102. P. 651–658.
32. Natbony S.F., Phillips M.E., Elias J.M. et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1983. Vol. 71. P. 177–183.
33. Smith C.H., Kepley C., Schwartz L.B., Lee T.H. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1995. Vol. 96. P. 360–364.
34. Sangacharoenkit P., Pongpreuksa S., Boonchoo S. et al. Severity of Autoimmune Urticaria is not Different than in Children with Chronic Urticaria from Other Causes // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. Issue 2. Supplement. P. S121.
35. Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M. et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies I chronic urticaria // Br. J. Dermatol. 1999. Vol. 140. P. 446–452.
36. 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. Vol. 133. P. 29—39.
37. Du Toit G., Prescott R., Lawrence P. et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 96. P. 341—344.
 38. Ferrer M., Luquin E., Kaplan A.P. IL3 effect on basophils histamine release upon stimulation with chronic urticaria sera // Allergy. 2003. Vol. 58. P. 802—807.
 39. Yasnowsky K.M., Dreskin S.C., Efav B. et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. P. 1430—1434.
 40. Ehlers I., Niggemann B., Binder C., Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria // Allergy. 1998. Vol. 53. P. 1074—1077.
 41. Di Lorenzo G., Pacor M., Mansueto P. et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria // Int. Arch. Allergy Immunol. 2005. Vol. 138. P. 235—242.
 42. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy. 2009. Vol. 64. P. 1427—1443.
 43. Simons F.E. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. P. 433—440.
 44. Bloom M., Staudinger H., Herron J. Safety of desloratadine syrup in children // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. P. 1959—1965.
 45. Potter P.C., Kapp A., Maurer M. et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients // Allergy. 2009. Vol. 64. P. 596—604.
 46. Simons F. Advances in H1-antihistamines // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 2203—2217.
 47. 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. Vol. 113. P. 134—140.
 48. Doshi D.R., Weinberger M.M. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria // Pediatr. Dermatol. 2009. Vol. 26. P. 409—413.
 49. Mian R.R., Wedner H. Steroid sparing agents for the treatment of patients with chronic urticaria requiring daily oral corticosteroids and sedating H1 antihistaminics // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. Issue 2. Supplement. P. S135.
 50. O'Donnell B.F., Barr R.M., Black A.K. et al. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria // Br. J. Dermatol. 1998. Vol. 138. P. 101—106.
 51. Kaplan A.P., Joseph K., Maykut R.J. et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with Omalizumab // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122. P. 569—573.
 52. Maspero J.F., Parisi C.A., De Gennaro M. et al. Chronic autoimmune urticaria: treatment with omalizumab // Arch. Argent. Pediatr. 2009. Vol. 107. P. 452—456.
 53. Arkwright P. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 3. P. 510—511.

Поступила 26.05.10

Последствия инфекции *Helicobacter pylori* у детей

Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children

L. Pacifico, C. Anania, J.F. Osborn, F. Ferraro, C. Chiesa

World. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16, № 41. P. 5181—5194

Несмотря на тот факт, что на сегодняшний день существует множество данных, свидетельствующих о снижении распространенности *Helicobacter pylori* во всех возрастных группах, тем не менее, понимание сути и последствий этой инфекции остается актуальным. Доказано, что при отсутствии соответствующего лечения *H. pylori* может присутствовать в организме человека на протяжении всей жизни. Известно также, что *H. pylori* может обитать в желудке человека на протяжении многих десятилетий без каких-либо негативных последствий для организма человека, однако у детей, инфицированных *H. pylori*, могут развиваться заболевания желудочно-кишечного тракта.

На сегодняшний день существует множество споров на тему диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей с синдромом рецидивирующих болей в животе, хронической идиопатической тромбоцитопенией, а также у детей с задержкой роста. Существуют данные, доказывающие роль *H. pylori* в развитии железодефицитной анемии у детей, однако эти результаты не являются окончательными. Также спорным остается вопрос взаимосвязи *H. pylori* с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и бронхиальной астмой у детей. Очевидно, что необходимо провести более детальные исследования для полного понимания патогенеза инфекции *H. pylori*, а также ее воздействия на детский организм, что поможет определить протоколы диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей.

Референт И.М. Османов