

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Е.А. Собко^{1,2}, С.В. Чубарова^{1,2}, И.А. Соловьева^{1,2}, О.П. Ищенко^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2},
А.Ю. Крапошина¹, И.В. Демко¹, Л.В. Аристархова², Е.В. Николаенко², Л.Н. Волкова²

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Контакты: Елена Альбертовна Собко sobko29@mail.ru

Введение. Крапивница — это распространенное заболевание, характеризующееся образованием на коже зудящих волдырей. Крапивницу легко диагностировать, но не всегда просто лечить из-за различной тяжести течения, частой устойчивости к антигистаминным препаратам, выраженного снижения качества жизни пациентов.

Цель исследования — ретроспективный анализ историй болезней пациентов, страдающих острой и хронической крапивницей, для выявления наиболее значимых этиологических факторов с целью оптимизации диагностики и лечения.

Материалы и методы. Проанализированы данные 307 историй болезней пациентов с различными формами крапивницы, находившихся на лечении в отделении аллергологии в 2008–2014 гг. Диагноз устанавливали на основании результатов общеклинических методов обследования, соответствующих стандартам диагностики заболевания, а также специфического аллергологического исследования.

Результаты. Хотя больные с острой и хронической крапивницей проходят обследование и лечение в стационаре по одному медицинскому экономическому стандарту, пациенты с хронической крапивницей требуют более широкого спектра диагностических мероприятий. Соответственно, их обследование является более дорогостоящим.

Заключение. Несмотря на широкий спектр возможных причин крапивницы, остается ряд пациентов, у которых провоцирующий фактор не выявлен. Крапивница является полиэтиологичным заболеванием, при котором требуется комплексное обследование пациента.

Ключевые слова: хроническая крапивница, острая крапивница, этиологические факторы

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-61-65

THE MOST SIGNIFICANT ETIOLOGICAL FACTORS OF THE ACUTE AND CHRONIC URTICARIA

E.A. Sobko^{1,2}, S.V. Chubarova^{1,2}, I.A. Soloveva^{1,2}, O.P. Ischenko^{1,2}, N.V. Gordееva^{1,2},
A.Yu. Kraposhina¹, I.V. Demko¹, L.V. Aristarkhova², E.V. Nikolaenko², L.N. Volkova²

¹Krasnoyarsk budgetary state medical university named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of Russia,
1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

²Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Background. Urticaria is a common disease characterized by the formation on the skin itchy blisters. It is easy to diagnose an urticaria, but it isn't always simple to treat because of various severity, frequent resistance to antihistamine drugs, a substantial reduction in quality of life.

Objective. The purpose of the study is to carry out the retrospective analysis of medical case history of patients with acute and chronic urticaria for identification of the most significant etiological factors of the disease for the optimization of diagnostics and treatment of such patients.

Materials and methods. There were analysed 307 medical cards of the patients with various forms of urticaria who were on treatment in the allergology department from 2008 till 2014. The diagnosis was established on the basis on the results of the clinical methods conforming to the standards of diagnosis of this disease, and also specific allergological research.

Results. Though patients with acute and chronic urticaria pass examination and treatment in the hospital according to the one medical economic standard, patients with a chronic urticaria demand wider range of diagnostic actions. Respectively, their medical examination is more expensive.

Conclusion. Despite on a wide range of the possible reasons of an urticaria, there are patients at whom the provocative factor isn't taped. Thus, the urticaria is a multicausal disease at which complex examination of the patient is required.

Key words: chronic urticaria, acute urticaria, etiological factors

Введение

Крапивница представляет собой важную медико-социальную проблему, что объясняется высокой

распространенностью этого заболевания среди населения, которая составляет, по данным разных авторов, от 8 до 25 % [1, 2]. Согласно результатам эпидемио-

логических исследований 5-я часть всего населения нашей планеты хотя бы 1 раз в жизни переносит эпизод крапивницы [3, 4]. Крапивница — гетерогенное заболевание, основным клиническим проявлением которого является волдырь [1, 3]. Волдырь представляет собой ограниченный отек поверхностных слоев дермы, имеет бледно-розовый цвет с покраснением по периферии, сопровождается интенсивным зудом, разрешается в течение 24 ч без каких-либо следов. Иногда крапивница сопровождается ангиоотечом (АО), развивающимся в результате отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или подслизистых тканей [3, 5]. Показано, что крапивница оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациента: интенсивный зуд, косметические проблемы приводят к нарушению сна, раздражительности, депрессии, нарушению социальной активности и снижают трудоспособность [2, 6–8]. В зависимости от длительности крапивницу подразделяют на 2 формы: острую (ОК) и хроническую (ХК). Диагноз ОК предполагает продолжительность заболевания менее 6 нед, тогда как для ХК характерны ежедневные или частые симптомы (волдырные высыпания, зуд, АО) в течение 6 нед и более [9, 10]. Особенную проблему для пациентов представляет именно хроническая форма заболевания, которая регистрируется у 25–45 % всех больных крапивницей [2, 3, 11]. В течение жизни 0,5–1 % всего населения страдает ХК. При этом если ОК обычно связана с действием экзогенных факторов и аллергенов (пища, лекарства, укусы насекомых и т. д.), причиной ХК во многих случаях является другое заболевание или состояние (например, ревматоидный артрит, инфекция и др.). Тогда крапивница выступает лишь «симптомом» этого заболевания. У части пациентов установить причину не удается.

В соответствии с перечисленными критериями Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (2014) предлагает разделять ХК на 2 основных типа: хроническую спонтанную (идиопатическую) крапивницу и индуцированную крапивницу [12].

Диагностика первичной причины ХК зачастую вызывает определенные затруднения не только у терапевтов, но даже и у некоторых узких специалистов (аллергологов, дерматологов). Сложность ведения данного контингента больных обусловлена отсутствием унифицированных подходов к лечению, необходимостью широкого спектра диагностических мероприятий. В большинстве случаев ХК не связана с каким-либо аллергеном [7], а у 30–50 % больных идиопатической крапивницей предполагается аутоиммунная основа заболевания, обусловленная циркулирующими аутоантителами (анти-FcεRIα) [2, 12–15].

Главной особенностью крапивницы является активация тучных клеток, приводящая к высвобождению гистамина [2]. Однако недостаточная эффективность терапии антигистаминными препаратами позволяет предположить, что в патогенезе различных форм заболевания принимают участие и другие медиаторы аллергического воспаления, а также цитокины. В то же время их вклад в развитие ХК до настоящего времени изучен не достаточно [16].

Цель работы — провести ретроспективный анализ историй болезней пациентов, страдающих ОК и ХК, для выявления наиболее значимых этиологических факторов с целью оптимизации диагностики и лечения.

Материалы и методы

Согласно поставленной цели были проанализированы данные 307 историй болезней пациентов с различными формами крапивницы, находившихся на лечении в отделении аллергологии Краевой клинической больницы (Красноярск) в 2008–2014 гг. Истории болезни были разделены на 2 группы, различающиеся по форме крапивницы (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании результатов общеклинических методов обследования, соответствующих стандартам диагностики заболевания [9], а также специфического аллергологического исследования, которое включало анализ данных аллергологического анамнеза и проведенных кожных проб с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами. При подозрении на наличие физической формы крапивницы проводили холодовую аппликационную пробу, определение уртикарного дермографизма, пробы с дозированной физической нагрузкой.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы «Statistica» версии 7.0. Проверка нормальности распределения признаков в группах наблюдения проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, а для количественных признаков использованы медиана (Me) и квартили (Q₁, Q₂). При отсутствии нормального распределения переменных мы проводили сравнение групп с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Значимость различий качественных показателей в группах наблюдения оценивали с помощью непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ показал, что возраст больных ХК был существенно больше, чем у пациен-

Таблица 1. Основные клинико-anamnestические данные больных острой (ОК) и хронической крапивницей (ХК)

Показатель	ОК, n = 138	ХК, n = 169	p
Давность заболевания, Ме [Q1; Q3], дни	6 [2; 14]	1095 [242; 3650]	< 0,0001
Возраст, Ме [Q1; Q3], годы	29 [23; 42,5]	36 [25; 53]	0,007
Возраст дебюта заболевания, Ме [Q1; Q3], годы	29 [23; 41]	30 [18; 42]	0,647
Пол, n (%): мужской женский	48 (34,8) 90 (65,2)	62 (36,7) 107 (63,3)	0,411 0,411

тов с ОК. По данным литературы, крапивница встречается в любом возрасте, но хроническая форма заболевания приходится на 3–4-е десятилетие жизни и чаще встречается у женщин среднего возраста [11, 17].

Одним из факторов, вызывающих развитие крапивницы, являются лекарственные препараты. По данным ряда авторов, лекарственная аллергия в большинстве случаев индуцирована бета-лактамами антибиотиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) [18]. Причем некоторые из них обычно расцениваются не как причинные, а как провоцирующие агенты ХК (например, аспирин и другие НПВС), приводящие к обострению заболевания по неиммунным механизмам [10].

Согласно полученным результатам, лекарственная аллергия отмечалась у 43 (31,2 ± 3,94 %) больных ОК и 61 (36,1 ± 3,69 %) пациента с ХК ($p = 0,216$) (табл. 2).

Среди больных ХК лекарственная непереносимость в анамнезе отмечалась у 44 (72,1 ± 5,74 %). Более того, у 9 (5,3 ± 1,73 %) пациентов обострение заболевания развилось в результате приема препарата, на который ранее была зарегистрирована аллергическая реакция.

При ОК в равной степени часто встречалась лекарственная аллергия на пенициллины и другие антимикробные препараты.

При ХК наиболее значимым причинным фактором были НПВС – у 21 (34,4 ± 6,08 %) больного, а также пенициллины и другие противомикробные препараты.

Давно известна высокая распространенность заболеваний щитовидной железы у больных ХК [19]. По нашим данным, существенно чаще узловым зобом регистрировался у пациентов с ХК. Так, очаговая патология щитовидной железы среди страдавших ОК была выявлена у 34 (24,6 ± 3,67 %), среди больных ХК – у 70 (41,4 ± 3,79 %) пациентов ($p = 0,003$).

Широко обсуждается роль инфекции при различных формах крапивницы [10]. Есть мнение, со-

Таблица 2. Лекарственная непереносимость у больных острой (ОК) и хронической крапивницей (ХК)

Фактор	Число пациентов, n (%)		p
	ОК, n = 138	ХК, n = 169	
Лекарственная аллергия	43 (31,2)	61 (6,1)	0,216
Пенициллины	12 (8,7)	18 (10,7)	0,703
Другие противомикробные препараты	12 (8,7)	18 (10,7)	0,703
НПВС	9 (6,52)	21 (12,4)	0,123
Ингибиторы АПФ	2 (1,45)	0	0,391
Витамины	6 / 4,35	6 / 3,55	0,950
Рентгенконтрастные вещества	1 / 0,72	1 / 0,59	0,696

гласно которому вирусная инфекция может выступать триггером в развитии обострения ХК [2, 20, 21]. Однако в данном исследовании инфекционная теория не нашла подтверждения. Так, различная вирусная инфекция, которая предшествовала началу заболевания, была отмечена у 8 (5,8 ± 1,99 %) пациентов с ОК и 8 (4,73 ± 1,63 %) с ХК ($p = 0,873$). Положительные маркеры гепатита В и С, определяемые методом иммуноферментного анализа (ИФА), были зарегистрированы у 4 (2,90 ± 1,43 %) больных ОК и 5 (2,96 ± 1,30 %) больных ХК ($p = 0,757$).

По данным литературы, вирусная инфекция является наиболее значимым триггером у детей. Кроме того, трудно установить причинную связь крапивницы с инфекцией, так как пока нет возможности провести провокационный тест с подозреваемым патогеном.

Роль паразитарных инвазий в возникновении крапивницы окончательно не установлена. По данным Британского общества по аллергологии и клинической иммунологии (2014 г.), четкой связи между паразитозом и крапивницей не установлено [2]. В то же время есть и противоположная точка зрения, согласно которой инвазия паразитами считается важной причиной развития крапивницы [10, 22].

По данным нашего анализа установлено, что различные формы паразитоза (описторхоз, токсокароз, лямблиоз) чаще регистрировались у больных ХК (табл. 3).

В условиях стационара продолжался поиск паразитарной инвазии (табл. 4). Так, данный диагноз был установлен у 8,7 % больных ОК и 15,4 % пациентов с ХК ($p = 0,179$).

Методом дуоденального зондирования диагноз паразитарного заболевания был поставлен в 5 % случаев при ОК и 11,8 % случаев при ХК ($p = 0,06$).

При обследовании у всех пациентов были выявлены различные заболевания пищеварительной системы (табл. 5).

Таблица 3. Паразитарная инвазия, выявленная до госпитализации

Паразитарная инвазия	Число пациентов, <i>n</i> (%)		<i>p</i>
	ОК, <i>n</i> = 138	ХК, <i>n</i> = 169	
Описторхоз	6 (4,3)	26 (15,4)	0,003
Токсокароз	0	7 (4,1)	0,042
Лямблиоз	6 (4,3)	26 (15,4)	0,003
Аскаридоз	2 (1,5)	1 (0,59)	0,855
Дифиллоботриоз	2 (1,5)	0 (0)	0,391

Таблица 4. Паразитарная инвазия, выявленная во время госпитализации

Инвазия	Число пациентов, <i>n</i> (%)		<i>p</i>
	ОК, <i>n</i> = 138	ХК, <i>n</i> = 169	
Описторхоз	5 (3,6)	9 (5,3)	0,663
Токсокароз	0	2 (1,2)	0,575
Лямблиоз	4 (2,9)	15 (8,9)	0,024
Дифиллоботриоз	3 (2,2)	0	0,179

Большое внимание уделяется *H. pylori* как одному из многочисленных триггеров крапивницы [10, 23]. Согласно полученным данным этот возбудитель преимущественно был идентифицирован у больных хронической формой заболевания ($p = 0,006$).

Проведя анализ количества лабораторных и инструментальных методов исследования, использованных у данной категории больных, мы еще раз подтвердили, что больным ХК обследования проводятся в большем объеме в сравнении с пациентами с ОК. Однако несмотря на широкий спектр возможных причин крапивницы, у ряда больных провоцирующий фактор не выявлен. Так, идиопатическая крапивница у пациентов с ХК была зарегистрирована в 11 % случаев. Среди больных с острым течением заболевания причинно-значимый фактор не был выявлен у 30 (21,7 ± 1,99 %).

Несмотря на тот факт, что пациенты с ОК и ХК проходят обследование и лечение в стационаре по одному медицинскому экономическому стандарту, больные ХК требуют более широкого спектра

Таблица 5. Патология желудочно-кишечного тракта у больных острой (ОК) и хронической (ХК) крапивницей

Инвазия	Число пациентов, <i>n</i> (%)		<i>p</i>
	ОК, <i>n</i> = 138	ХК, <i>n</i> = 169	
Гепатомегалия	16 (11,6)	19 (11,2)	0,933
Желчнокаменная болезнь	11 (7,9)	6 (3,6)	0,151
Диффузные изменения в печени	40 (28,9)	42 (24,9)	0,493
Протоковые изменения	43 (31,2)	56 (33,1)	0,805
Диффузные изменения в предстательной железе	65 (47,1)	90 (53,3)	0,338
Гастрит	57 (41,3)	121 (71,6)	< 0,001
Эрозии в желудке и/или двенадцатиперстной кишке	10 (7,2)	17 (10,1)	0,507
Язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки	7 (5,1)	12 (7,1)	0,620
<i>H. pylori</i>	3 (2,2)	18 (10,7)	0,006

диагностических мероприятий и, соответственно, их обследование является более дорогостоящим.

В результате проведенного экономического анализа стоимости стационарных затрат на обследование установлено, что на больных ХК в среднем затрачивается на 5000 руб. больше по сравнению с пациентами, страдающими ОК, что связано с более детальным обследованием этой категории пациентов. В частности, чаще требуется более широкое комплексное клиничко-лабораторное (уровень аллергенспецифических IgE, гормонов щитовидной железы, выявление аутоантител к структурам щитовидной железы и антител к *H. pylori*) и инструментальное исследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроудено- и ирригоскопия), а также консультации узких специалистов.

Заключение

Крапивница является полиэтиологическим заболеванием, при котором требуется комплексное обследование пациента.

Данная патология требует пристального внимания врача при выявлении причин, возможных механизмов патогенеза заболевания и определения тактики ведения больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Васильева А.А., Хакимова Р.Ф. Острая крапивница и ангиоотек в практике семейного врача. Вестник современной клинической медицины 2011;(4):54–9.
2. Powell R.J., Leech S., Till S. et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy 2015;45(3):547–65. doi: 10.1111/cea.12494.
3. Караулов А.В., Юцковский А.Д., Грачева Т.С. Хроническая крапивница: от понимания механизмов возникновения к консенсусу в лечении. Аллергология и иммунология 2013;(3):169–73.
4. Larenas-Linnemann D., Medina-Avalos M.A., Ortega-Martell J.A. et al. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticarial. Rev Alerg Mex 2014;61 Suppl 2:118–93.
5. Ненашева Н.М. Эффективность рупатадина при кожных аллергических заболеваниях. Эффективная фармакотерапия 2014;(4):16–22.
6. Величинская О.Г. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с различными формами хронической крапивницы. Вестник ВГМУ 2014;(2):110–4.
7. Знаменская Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей. Таврический медико-биологический вестник 2014;(1):54–6.
8. Скороходкина О.В., Ключарова А.Р. Обоснование выбора антигистаминного препарата в терапии хронической крапивницы с позиции «эффективность – безопасность». Трудный пациент 2013;(10):52–6.
9. Колхир П.В. Принципы лечения крапивницы и ангиоотека. Лечащий врач 2013;(2):51–5.
10. Колхир П.В. Причины хронической крапивницы. Лечащий врач 2012;(10):80–3.
11. Дробик О.С., Воронова М.Ю. Хроническая крапивница и стресс: разные грани проблемы. Consilium Medicum 2013;(3):68–71.
12. Marzano A.V., Pigatto P.D., Cristaudo A. et al. Management of chronic spontaneous urticaria: practical parameters. G Ital Dermatol Venereol 2015;150(2):237–46.
13. Манина И.В., Рыжих А.М., Стась Л.И. и др. Динамика показателей иммунной системы у пациентов с IgE-зависимым заболеванием на фоне специфической иммунотерапии. Российский биотерапевтический журнал 2012;(1):47–52.
14. Rojanapremsuk T., Kasprovicz S., Schafer E. et al. Clinicopathologic findings in (anti-fcepsilon1alpha) autoimmune related chronic urticaria. J Cutan Pathol 2015;42(5):329–32. doi: 10.1111/cup.12471.
15. Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M. et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-fcepsilon1ri or anti-ige auto-antibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40(3):443–50.
16. Баранова Н.И., Коженкова С.В., Ашина Л.А. Роль цитокинов в патогенезе хронической крапивницы. Цитокины и воспаление 2014;(1):11–5.
17. Некрасова Е.Е., Разваляева А.В., Малюжинская Н.В. Разработка русской версии опросника CU-QoL для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей. Саратовский научно-медицинский журнал 2010;(3):566–9.
18. Farshchian M., Ansar A., Zamanian A. et al. Drug-induced skin reactions: a 2-year study. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015;8:53–6. doi: 10.2147/CCID.S75849.
19. Magen E., Waitman D.A., Dickstein Y. et al. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticarial. Allergy Asthma Proc 2015;36(2):138–44. doi: 10.2500/aap.2015.36.3829.
20. Ben-Shoshan M., Blinderman I., Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. Allergy 2013;68(2):131–41. doi: 10.1111/all.12068.
21. Ricci G., Giannetti A., Belotti T. et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24(11):1347–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03634.x.
22. Чебуркин А.А. Хроническая рецидивирующая крапивница: синдром или болезнь? Российский аллергологический журнал 2011;(22):1342–7.
23. Данилычева И.В. Крапивница: есть ли проблемы? Аллергология и иммунология 2012;(2):42–7.