

# Опыт применения терапии аутосывороткой у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

М.Ю.Воронова<sup>1</sup>, О.С.Дробик<sup>2</sup>, М.А.Ануфриева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

**Х**роническая крапивница (ХК) является одним из самых дорогостоящих заболеваний и представляет большую проблему для системы здравоохранения в целом, а также пациентов и их семей. Медико-социальное значение обусловлено широкой распространенностью, достигающей в популяции 0,1–1% [1], возникновением заболевания преимущественно у лиц трудоспособного возраста [2], неопределенным прогнозом и выраженным снижением качества жизни пациентов [3]. В среднем ХК имеет продолжительность от 1 до 5 лет, однако около 14% пациентов страдают и в течение более длительного времени [4]. Выраженный зуд, нарушение сна и косметические проблемы, длительное упорное течение заболевания приводят к утрате трудоспособности и снижению качества жизни больных.

## Классификация

Единой общепринятой классификации не существует. Предлагают выделять основные группы клинических состояний, сопровождающихся появлением уртикарной сыпи, объединенные сходными патогенетическими механизмами:

- спонтанная крапивница;
- физическая крапивница;
- контактная крапивница;
- изолированный ангиоотек;
- уртикарный васкулит;
- редкие аутовоспалительные синдромы.

Нужно учитывать, что у одного и того же пациента могут сосуществовать два и более вида крапивницы, например, обычная (спонтанная) и дермографическая [5]. Предпринимаются попытки фенотипирования разных видов ХК, в частности предлагается разделять ХК на аутоиммунную, аутореактивную и ХК с нарушением функции базофилов [6].

## Этиология

Этиология хронической спонтанной крапивницы (ХСК) не до конца ясна. Имеет место масса разных и порой противоречивых сведений по механизму возникновения этого заболевания. По данным литературы, в 30–50% случаев ХСК приобретает аутоиммунный характер течения. Понятие «хроническая аутоиммунная крапивница» (ХАК) получает все большее признание, определены диагностические критерии для данной группы крапивниц. Существует гипотеза, что причиной активации тучных клеток при ХАК являются функциональные аутоантитела к высокоаффинным рецепторам иммуноглобулина (Ig) E или к IgE-антителам, связанным с рецептором. Основным свойством аутоантител при ХАК является их способность вызывать дегрануляцию базофилов периферической крови и тучных клеток кожи [7]. Причина же формирования аутоантител до сих пор остается дискуссионным вопросом. Многие авторы считают аутоиммунную крапивницу синдромным заболеванием, в структуру которого, кроме крапивницы, входят другие аутоиммунные

заболевания. Известно, например, сочетание крапивницы с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия [8]. Однако в последних исследованиях чаще всего с ХК ассоциируют аутоиммунный тиреодит. Роль патологии щитовидной железы в патогенезе ХАК подтверждается данными о более высокой частоте встречаемости аутоиммунного тиреодита у больных с обсуждаемой нозологией. Также подтверждением этой связи служит обнаружение высоких уровней антител к тиреоидной пероксидазе и антител к тиреоглобулину большинства пациентов с ХК [8, 9]. Однако тем не менее существуют единичные исследования, которые ставят под сомнение связь ХАК с аутоиммунным тиреодитом. Для подтверждения наличия функциональных аутоантител и установления диагноза ХАК требуется проведение теста высвобождения гистамина из базофилов периферической крови здоровых доноров под действием сыворотки пациентов с крапивницей. К сожалению, методика данного теста сложная, продолжительная, труднопроизводимая и не адаптирована для широкой клинической практики.

## Аутореактивность

Одной из наиболее активно обсуждаемых в настоящее время проблем становится выявление механизмов аутореактивности при ХСК. Скрининговым методом определения данного типа крапивницы является проведение у пациентов с ХСК кожного теста с аутологичной сывороткой (ASST) [10]. Положительный результат кожного теста с аутосывороткой указывает на феномен активации тучных клеток кожи под воздействием функциональных аутоантител, находящихся в сыворотке пациентов с ХК, и позволяет выставить диагноз «аутореактивная крапивница». Специфичность теста как маркера анти-Fc RI- $\alpha$  или анти-IgE-антител, находящихся в сыворотке крови пациентов с крапивницей, невысока. Вопрос механизмов кожной аутореактивности у остальных пациентов остается открытым [6]. Было замечено, что больные с аутореактивным типом крапивницы имеют более тяжелое и упорное течение заболевания. Как правило, эти пациенты остаются рефрактерными к традиционным методам терапии. У данной категории пациентов, как и у пациентов с ХАК, применяются самые разнообразные методы терапии, включающие в себя иммунодепрессивные, цитостатические препараты, плазмаферез, введение внутривенного Ig, омализумаб [11]. Однако использование этих методов ограничено в широкой клинической практике в связи с их побочными эффектами или высокой стоимостью терапии, также не все из перечисленных методов лицензированы к применению на территории Российской Федерации у пациентов с ХК.

## Возможности терапии

В связи со сказанным вызывают интерес появившиеся сообщения об успешном лечении больных с аутореактивным типом крапивницы методом аутогемотера-

пии, ASST. Метод аутогемотерапии состоит в следующем: у пациента производится забор венозной крови и затем вводится внутримышечно, по определенной схеме. Лечение аутосывороткой проводится по аналогичной схеме, однако после забора крови происходит отделение плазмы путем центрифугирования, и пациенту внутримышечно вводится именно плазма, по определенной схеме.

Метод аутогемотерапии давно используется в аллергологии в качестве терапии разных заболеваний, в том числе атопического дерматита, бронхиальной астмы и т.д.

Предпринимались попытки аутогемотерапии ХК. Так, в 2006 г. P.Staubach и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по использованию аутогемотерапии у пациентов с ХК, которое показало, что использование данного метода может быть эффективным у пациентов с положительным результатом кожного теста с ASST. В исследовании участвовали 56 пациентов, из них 35, получавшие аутогемотерапию с еженедельными инъекциями в течение 8 нед, имели положительный результат ASST. В исследовании использовались параллельные группы, в которых больные получали аутогемотерапию или плацебо. После использования данной терапии именно у ASST-положительных пациентов сократилось количество применяемых лекарственных препаратов, наблюдалось улучшение течения заболевания, однако при сравнении группы, проходившей лечение аутогемотерапией, и группы плацебо значительной статистической разницы получено не было. В связи с чем предложили применять этот метод именно в группе пациентов с положительным кожным тестом с ASST. В приводимом исследовании было высказано предположение о возможной эффективности этого метода за счет выработки толерантности к гистамин-рилизинг-фактору [12].

Далее, в 2008 г., A.Vajaj и A.Saraswat провели исследование на 2 группах пациентов, страдающих ХК, с использованием инъекции ASST в течение 8 нед с частотой 1 раз в неделю и последующим 3-недельным наблюдением по окончании курса терапии. В приведенном исследовании пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я состояла из 62 пациентов с положительным ASST;
- 2-я – из 13 пациентов с отрицательным тестом.

В 1-й группе полной ремиссии достигли 35% пациентов и 24% отметили значительное улучшение течения заболевания, однако и во 2-й группе пациенты ответили на терапию, где показатели составили по 23%. В своих выводах исследователи указывают на большую эффективность метода у пациентов из группы с положительным тестом. Однако, учитывая значительное различие в числе пациентов в 2 исследуемых группах, о статистически значимых предпочтениях судить не представляется возможным. Обе группы пациентов в обсуждаемом исследовании положительно ответили на проводимую терапию, о неблагоприятных эффектах терапии не сообщалось [13].

В 2011 г. E.Kocaturk, S.Aktas провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по использованию ASST у пациентов с ХК, где участвовали больные как с положительным тестом с аутосывороткой, так и с отрицательным: все пациенты разделены на 3 группы лечения:

- аутогемотерапия;
- терапия аутосывороткой;
- плацебо.

В исследовании участвовали 88 пациентов, из них 56 показали положительный результат в пробе с ASST, рандомизация проходила путем случайной выборки. Всем пациентам проводились еженедельные инъекции крови, сыворотки или плацебо в течение 10 нед соглас-

но рандомизационным группам. В этом исследовании не было продемонстрировано преимуществ терапии аутосывороткой перед аутогемотерапией, однако же результат сопоставим в группе лечения плацебо. В начале исследования лучше на терапию ответили пациенты с положительным тестом, причем в группе аутогемотерапии. Однако по результатам исследования и пациенты с плацебо также ответили на терапию [14].

Практически все исследования в этой области указывают на эффективность и безопасность методов аутогемотерапии и лечения при помощи ASST у пациентов с положительным ASST, однако убедительных, статистически значимых результатов, доказывающих эффективность, не продемонстрировано, особенно в группах сравнения в плацебо. Причина эффективности метода требует дальнейшего изучения.

### Собственное исследование

На кафедре клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России в 2013 г. было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование: применение терапии аутосывороткой у пациентов с ХСК.

### Материалы и методы

В исследование включены 22 пациента, из них 19 женщин и 3 мужчин. В исследовании участвовали только пациенты от 18 до 55 лет (средний возраст  $\pm 37$  лет). Продолжительность крапивницы у пациентов более 6 нед, с течением средней степени тяжести (по данным визуальной аналоговой шкалы – ВАШ – исходно  $8,7 \pm 1,0$  балла; по дневнику тяжести симптомов  $6,4 \pm 1,7$  балла). Результат теста с ASST был положительным у всех пациентов. Предыдущая терапия высокими дозами антигистаминных лекарственных средств (АГЛС), антилейкотриеновыми препаратами и  $H_2$ -гистаминоблокаторами оказалась низкоэффективной и не позволила достичь ремиссии, в предшествующий период лечения все пациенты получали короткими курсами (3–7 дней) терапию системными глюкокортикостероидами. На момент вступления в исследование системные глюкокортикостероиды не использовались в течение не менее 2 нед. Никто из пациентов не получал ранее терапию омализумабом или циклоспорином. У 15 пациентов обнаружено повышение уровня С-реактивного белка (среднее значение  $\pm 18$  мг/л); у 6 выявлено наличие антител к тиреотропному гормону; все пациенты с диагностированным аутоиммунным тиреоидитом – женщины.

В течение 8 нед пациенты получали терапию аутосывороткой в объеме 2,5 мл по схеме: трехкратно в первые 2 нед, затем 2 раза в течение 2 нед, 4 нед однократно в неделю. Все пациенты в качестве базисной терапии получали только АГЛС в высоких дозах (цетиризин 40 мг или фексофенадин 720 мг). Оценка эффекта проводилась с использованием ВАШ и дневника самонаблюдения во время всего периода лечения и затем в течение 3 мес после окончания лечения. Через месяц после окончания терапии проводилась оценка уровня С-реактивного белка как неспецифического маркера воспаления. В начале и по окончании исследования проводились общеклиническое обследование с учетом общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с учетом показателей билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, уровня белка, электрокардиография.

### Результаты

Терапию закончили 20 пациентов, 2 выбыли в связи с отзывом информированного согласия. У 1 пациента отсутствовал эффект от терапии. У 8 пациентов достигнута полная ремиссия заболевания, у 11 – значи-

тельный регресс симптомов (по ВАШ  $1,5 \pm 0,7$  балла; по тяжести симптомов  $2,0 \pm 1,0$  балла). Все пациенты с диагностированным аутоиммунным тиреоидитом ответили на терапию, однако не достигли полной ремиссии. У 15 пациентов зафиксировано снижение уровня С-реактивного белка до  $\pm 4,2$  мг/л. Осложнений терапии зафиксировано не было.

### Выводы

Использование терапии аутоывороткой является доступным и безопасным методом лечения пациентов с ХК, что подтверждается как регрессией клинических симптомов, так и снижением уровня неспецифических маркеров воспаления.

Однако точный механизм эффективности приво-димо метода остается предметом дальнейшего изучения, в связи с чем мы не можем рекомендовать этот метод как терапию выбора при ХК. Вместе с тем метод безопасен и доступен в проведении в поликлинической практике и имеет низкую стоимость, что может позволить дополнительным фактором для его использования в практической медицине.

### Литература

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–30.
2. Kulibnanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *Dermatology* 2007; 34 (5): 294–301.

3. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197–201.
4. Toubi E, Kessel A, Avshovich N et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59 (8): 869–73.
5. Горячкина ЛА, Ненашева НМ, Борзова ЕЮ, Крапивница. Лечащий врач. *Дерматовенерология*. 2009; 3.
6. Борзова ЕЮ. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012; с. 44.
7. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (1): 202–9.
8. Fraser K, Robertson L. Chronic Urticaria and Autoimmunity. *Skin Therapy Letter* 2013; 18 (7).
9. Yadav S, Kanwar AJ, Parsad D, Minz RW. Chronic Idiopathic Urticaria and Thyroid Autoimmunity: Perplexing Association. *Indian J Dermatol* 2013; 58 (4): 325.
10. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in Urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256–68.
11. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64.
12. Staubach P, Ommen K, Vonend A et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006; 212: 150–9.
13. Bajaj AK, Saraswat A, Upadhyay A et al. Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 109–13.
14. Kocaturk E, Aktas S, Turkog Z et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. *J Dermatol treatment* 2011; 1–7.

## Оценка состояния респираторного здоровья врачей

Г.Л.Игнатова, И.А.Захарова, О.В.Родионова

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

### Введение

Профилактическая направленность – один из основных принципов охраны здоровья граждан России [1]. Однако важнейшими факторами формирования здоровья населения, определяющего социальное и экономическое развитие общества, являются состояние здравоохранения и здоровье его работников [2]. Здоровье практического врача неоднократно привлекало внимание исследователей [3]. При этом существующие крупные исследования в основном посвящены изучению распространенности среди медицинского персонала сердечно-сосудистой патологии [4]. Однако медико-социальную значимость болезней органов дыхания сложно переоценить, в первую очередь из-за негативных тенденций в их развитии [5].

Целью исследования является изучение распространенности заболеваний легких среди лиц с высшим медицинским образованием Челябинской области.

### Материалы и методы

В соответствии с целью работы с сентября по ноябрь 2013 г. было проведено комплексное одномоментное клиничко-функциональное обследование врачей терапевтического профиля, проживающих на территории Челябинской области. В течение 3 мес респонденты методом случайного отбора приглашались в пульмо-

нологический центр, где проводился запланированный объем исследования. Обследование включало выполнение анкеты, где содержались сведения о месте работы, специальности, также вносились сведения о факторах риска: отягощенный семейный анамнез, перенесенные заболевания, профессиональные вредности. Для изучения истории курения и степени никотиновой зависимости респондентам предлагалось заполнить разделы анкеты о стаже курения, количестве выкуриваемых сигарет в сутки, а также ответить на вопросы теста Фагерстрема. Тест Фагерстрема оценивали по следующей шкале:

- 0–2 балла – очень слабая зависимость;
- 3–4 балла – слабая;
- 5 баллов – средняя;
- 6–7 баллов – высокая;
- 8–10 баллов – очень высокая.

Показатель пачко-лет рассчитывали по формуле: количество выкуриваемых в день сигарет  $\times$  количество лет курения/20 (количество сигарет в пачке).

Из функциональных тестов проводилась спирометрия на аппарате MicroLab (Англия). Оценка параметров объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ проводили после теста с бронхолитиком (ДАИ Сальбутамол 400 мкг).