

УДК 616.514-036.1-092-08-1-

**Е. М. Дитятковская, И. А. Родкина, Л. В. Грибанова, М. А. Евтушенко, Ю. В. Бендецкая**  
Городской аллергологический центр, г. Днепропетровск

# Современные подходы к патогенетическому лечению хронической крапивницы

**Ключевые слова:** сыпь, зуд, крапивница, гистамин, дисбиоз, кишечник.

Крапивница является одной из сложнейших проблем современной аллергологии. Это связано с высокой распространенностью данной патологии, преимущественно у людей трудоспособного возраста, с высокой частотой идиопатических форм (при острой крапивнице – 50 %, при хронической крапивнице – 95 %), выраженным снижением качества жизни больных и частой безуспешностью диагностических и лечебных мероприятий.

Крапивница – распространенное заболевание, характеризующееся образованием на коже зудящих волдырей. Волдырь формируется в результате отека сосочкового слоя дермы и имеет характерные особенности: является бесполосным элементом, возвышается над поверхностью кожи, бледнеет при надавливании и бесследно проходит в течение суток.

Хроническая крапивница влияет на самочувствие и повседневную жизнь пациентов. Ведущей жалобой больных хронической крапивницей является зуд, значительно выраженный у большинства (82 %) больных. У каждого четвертого больного из-за зуда нарушен сон. Постоянные симптомы хронической крапивницы отражаются на психологическом благополучии больных, особенно при длительном течении заболевания. Пациенты испытывают постоянное внутреннее напряжение из-за непредсказуемого характера обострений.

Таким образом, хроническая крапивница представляет собой важную медико-социальную проблему, учитывая высокую распространенность и длительное течение заболевания, трудоспособный возраст больных и существенное снижение качества их жизни.

У большинства больных причина хронической крапивницы остается неизвестной. По данным различных авторов, на долю хронической и идиопатической крапивницы приходится 80–95 % случаев. Однако хорошо

известно сочетание хронической крапивницы с некоторыми хроническими заболеваниями.

Хроническая крапивница на фоне заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) была описана еще Гиппократом. Поэтому чрезвычайно важно больных хронической крапивницей обследовать на предмет патологии ЖКТ (ФГДС, посев фекалий для выявления дисбиоза кишечника). Этот метод обследования чрезвычайно важен, так как при дисбиозе кишечника нарушается процесс образования гистаминазы – фермента, инактивирующего гистамин.

Гистамин является ключевым медиатором в патогенезе крапивницы, о чем свидетельствует:

- воспроизведение уртикарных высыпаний при внутрикожном выделении гистамина;
- местная гистаминолиберация в коже больных крапивницей;
- клиническая эффективность антигистаминных препаратов.

Кожная реакция на гистамин характеризуется триадой Льюиса: зуд, волдырь, рефлекторная гиперемия, однако эффективность антигистаминных препаратов составляет преимущественно 75 %. Поэтому чрезвычайно важен поиск комплекса лечебных мероприятий, позволяющих полностью снять симптомы хронической крапивницы и улучшить качество жизни больных.

**Целью** настоящего исследования, в связи с вышеизложенным, было изучение эффективности лечебного комплекса, включающего антигистаминовые, антилейкотриеновые препараты и пре-пробиотические препараты.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 44 больных хронической крапивницей в возрасте от 18 до 65 лет (средний

возраст  $46,1 \pm 2,0$  года), из них 13 (29,5 %) мужчин и 31 (70,5 %) женщина.

Исследование проводилось в дизайне параллельных групп. Все пациенты были случайным образом разделены на три клинические группы в зависимости от схемы лечения:

- I группа (основная) – 16 пациентов получали антигистаминные препараты последней генерации (дезлоратадин в дозе 5 мг 1 таблетка утром), антилейкотриеновый препарат (монтелукаст натрия 10 мг 1 таблетка вечером), Бионорм 1 таблетка 2 раза в сутки;

- II группа (основная) – 16 пациентов получали H1-блокаторы и монтелукаст натрия по той же схеме, препарат-пробиотик, содержащий *Lactobacillus reuteri* *Protectis*, по 1 капсуле 2 раза в сутки;

- III группа (контрольная) – 12 пациентов, которые получали только комбинацию антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Длительность лечения составляла 3 недели.

Все группы были сопоставимыми по возрасту и полу пациентов ( $p > 0,05$ ).

Продукт Бионорм, который назначали больным первой группы, представляет собой комбинацию лигнина активированного, лактулозы и целлюлозы микрокристаллической. Бионорм – это оригинальная комбинация (не имеющая аналогов) двух видов пищевых волокон и лактулозы с выраженным пребиотическим и сорбционным эффектом для оптимизации работы кишечника. Сорбционная сила в 10–20 раз больше обычных сорбентов (на основе активированного угля). Действует комплексно, сочетая сорбционное и пребиотическое действие, без повреждения кишечника. Лигнин, имея чрезвычайно высокую сорбционную емкость, связывает различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, тяжелые металлы, радиоактивные изотопы, аммиак, двухвалентные катионы и способствует их выведению через ЖКТ. Компенсирует недостаток естественных пищевых волокон (особенно пребиотических) в диете; оптимизирует состав микрофлоры толстого кишечника; нормализует неспецифический иммунитет.

Микрокристаллическая целлюлоза адсорбирует на своей поверхности и выводит из организма тяжелые металлы, свободные радикалы, микробные токсины, продукты распада тканей, а также связывает в кишечнике желчные кислоты, билирубин, холестерин, стимулируя их элиминацию.

Лактулоза приводит к избыточному выведению желчных кислот с калом и как следствие – к повышенному их образованию в печени из холестерина. Угнетает продукцию и всасывание аммиака, обеспечивает его быстрое выведение с калом.

Таблетка пребиотического препарата (II группа) содержит не менее 100 жизнеспособных бактерий *Lactobacillus reuteri* *Protectis*, которые повышают природную защиту пищеварительной системы, создают благоприятные условия для формирования нормального микробиоценоза кишечника, оказывают иммуностимулирующее действие.

Всем больным определяли уровень гистамина в плазме крови в лаборатории VIC-MEDIK (лицензия МЗ Украины АГ № 602777 от 04.08.2011) иммуноферментным методом определения гистамина в ЭДТА-плазме (Elisa).

Оценку степени выраженности основных клинических симптомов крапивницы (зуд, сыпь) проводили ежедневно на протяжении всего курса терапии в баллах: 0 – симптом отсутствует, 1 – легко выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – сильно выраженный.

Дисбиоз кишечника определяли бактериологическим методом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica v6.1®. Данные представлены в виде количества наблюдений ( $n$ ), среднего арифметического и его стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), медианы ( $Me$ ), 95 % доверительного интервала (95 % CI), уровня статистической значимости ( $p$ ), коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). Для сравнения средних статистических характеристик в динамике и в разных группах наблюдения применяли критерии Стьюдента (для зависимых и независимых выборок), Вилкоксона, Манна–Уитни, в том числе с поправкой Бонферрони при множественном сравнении, для относительных показателей – критерии Мак-Немара и Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ).

### Результаты и их обсуждение

Динамика гистамина в плазме крови у пациентов всех клинических групп представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение уровня гистамина в сыворотке крови отмечается в основных группах пациентов, получавших в комплексе с H1-блокаторами и антилейкотриеновыми препаратами БАД Бионорм или пробиотический препарат. В контрольной группе снижение продукции гистамина было незначительным ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ влияния различных схем лечения на динамику уровня гистамина в сыворотке крови больных хронической крапивницей показал высокую степень корреляции ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ) темпов снижения продукции гистамина после лечения с комплексом лечебных мероприятий (включение в терапию БАД). При статистически сопоставимых исходных уровнях медиатора у пациентов всех групп ( $p > 0,05$ ) через 3 недели после окончания курса терапии различия между I основной группой и контролем стали достоверными ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Под влиянием лечения выработка гистамина нормализовалась у 14 (87,5 %) и 9 (56,3 %) пациентов основных групп соответственно и у 5 (41,7 %) – группы контроля. В группе больных хронической крапивницей, получавших препарат пробиотик, по завершению терапевтического курса различия средних уровней гистамина в крови по сравнению с контролем и I основной группой носили характер тенденции ( $p < 0,10$ ).

Анализ эффективности терапии дисбиоза кишечника у больных хронической крапивницей (табл. 2) показал существенное улучшение состояния микрофлоры кишечника в основных группах пациентов ( $p < 0,01$ ).

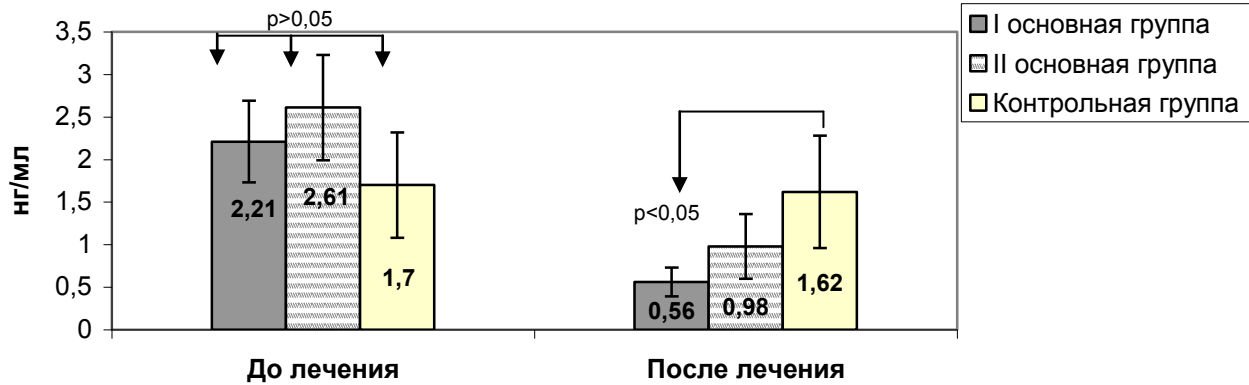


Рис. 1. Динамика среднего уровня (M, 95 % CI) гистамина в сыворотке крови больных хронической крапивницей при разных схемах лечения: p – уровень значимости различий по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони

Группа	Период наблюдения (M ± m)		Динамика	
	До начала лечения	После лечения	Δ	p*
I основная группа (n = 16)	2,21 ± 0,24	0,56 ± 0,08	-74,7 %	< 0,001
II основная группа (n = 16)	2,61 ± 0,30	0,98 ± 0,19	-62,5 %	< 0,001
Контрольная группа (n = 12)	1,70 ± 0,31	1,62 ± 0,33	-4,7 %	> 0,05

Примечание: \* – значимость различий показателей в группе по критерию Стьюдента для зависимых выборок.

Нормализация качественного и количественного состава микрофлоры наблюдалась у 13 (81,3 %) пациентов, получавших Бионорм, и у 11 (68,8 %) пациентов, получавших пробиотики. У большинства (75,0 %) пациентов контрольной группы явления дисбиоза кишечника сохранились. Зависимость результатов лечения дисбиоза кишечника от схемы лечения подтверждена и данными корреляционного анализа –  $r = 0,44$  ( $p < 0,01$ ). При этом лучшие результаты отмечались в группе пациентов, получавших Бионорм.

Результаты исследования показали, что нормализация продукции гистамина в плазме крови и восстановление микрофлоры кишечника у больных хронической крапивницей при включении в терапевтический комплекс препарата Бионорм и пробиотического продукта приводит к существенному улучшению основных клинических симптомов заболевания (табл. 3, рис. 2, 3).

Наилучшая динамика клинических показателей отмечалась в I основной группе при добавлении Бионорма, где у всех пациентов перед началом терапии зуд и высыпания были сильно выраженными ( $Me = 3$  балла). В течение первой недели терапии интенсивность симптоматики достоверно снизилась до 2 баллов ( $p < 0,001$ ), через 2 недели – до 1 балла ( $p < 0,001$ ), а после окончания курса лечения только один больной жаловался на небольшой зуд.

Во II основной группе, получавшей препарат-пробиотик, содержащий *Lactobacillus reuteri* Protectis, выраженность клинической симптоматики значимо уменьшалась через 10 дней терапии ( $p < 0,01$ ), достигнув к окончанию лечения полного исчезновения высыпаний у 11 (68,8%) пациентов, зуда – у 5 (31,2%).

У пациентов контрольной группы, получавших только комбинацию антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, клинические проявления заболевания

Группа	Период наблюдения (абс., %)		p*
	До начала лечения	После лечения	
I основная группа (n = 16)	16 (100,0)	3 (18,7)	< 0,001
II основная группа (n = 16)	15 (93,8)	5 (31,2)	< 0,01
Контрольная группа (n = 12)	11 (91,7)	9 (75,0)	> 0,05

Примечание: \* – значимость различий показателей в группе по критерию Мак-Немара.

Таблица 3

Динамика интенсивности клинических симптомов в баллах ( $M \pm m$ , Me) под влиянием различных методов лечения

Симптом	I основная группа (n = 16)		II основная группа (n = 16)		Контрольная группа (n = 12)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Зуд	3,0 ± 0,0 (3)	0,06 ± 0,06 (0)	2,94 ± 0,06 (3)	0,75 ± 0,14 (1)	3,0 ± 0,0 (3)	2,0 ± 0,12 (2)
Сыпь	3,0 ± 0,0 (3)	0 (0)	2,94 ± 0,06 (3)	0,31 ± 0,12 (0)	2,83 ± 0,11 (3)	1,33 ± 0,14 (1)

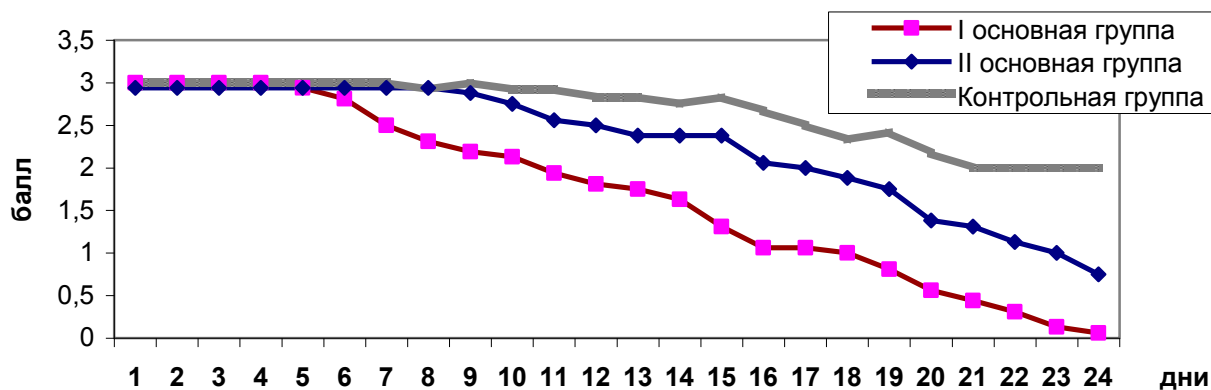
Примечание: во всех группах динамика показателей статистически значима ( $p < 0,001$ ) по критериям Стьюдента и Вилкоксона.

Рис. 2. Динамика средней оценки (M) выраженности зуда у больных хронической крапивницей при разных схемах лечения

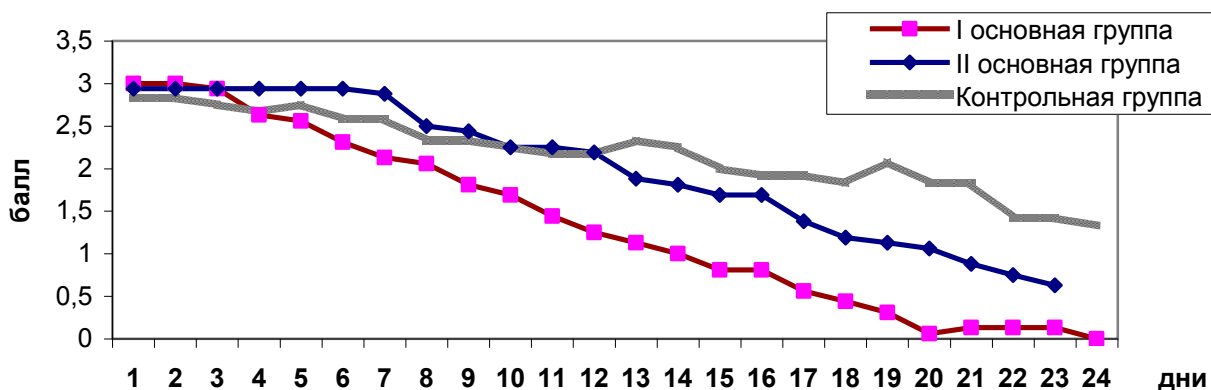


Рис. 3. Динамика средней оценки (M) выраженности сыпи у больных хронической крапивницей при разных схемах лечения

после завершения лечения полностью не исчезли, однако уменьшилась их интенсивность (см. табл. 3).

Сравнительный анализ динамики выраженности клинической симптоматики во всех группах показал ее тесную связь с методом лечения: коэффициенты корреляции для степени интенсивности зуда составляли  $r = 0,86$  ( $p < 0,001$ ), для сыпи –  $r = 0,78$  ( $p < 0,001$ ). При этом достоверные различия (от  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) клинического эффекта от проведения терапии с применением Бионорма и препарата-пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri Protectis*, отмечались, начиная с 5-го (сыпь) и 7-го (зуд) дня терапии (рис. 2, 3).

## Выводы

1. Для достижения клинического эффекта у больных хронической крапивницей необходимо назначать терапевтический комплекс, который влияет на все звенья патогенеза заболевания у данного больного.

2. Включение в комплекс лечения больных хронической крапивницей препарата Бионорм и пробиотиков,

содержащих *L. reuteri Protectis*, позволяет более существенно снизить уровень гистамина в плазме крови по сравнению с назначением только антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, что подтверждено выявленной корреляционной связью ( $r = 0,68$ ) между показателями и методами лечения.

3. Включение в комплекс лечения препарата Бионорм позволяет существенно улучшить качественный и количественный состав микрофлоры, что приводит к уменьшению клинических симптомов, поскольку восстанавливается процесс наработки гистаминазы, инактивирующей гистамин.

4. На фоне лечения препаратом Бионорм достоверное снижение интенсивности зуда и сыпи отмечается уже к концу первой недели терапии с полной редукцией клинической симптоматики по завершению курса лечения.

5. Крапивница имеет различные формы и варианты клинического течения, что требует правильных подходов к диагностике и лечению этого заболевания.

## Список литературы

1. Горячкина, Л. А. Острая и хроническая крапивница, и ангионевротический отек. Учебное пособие / Л. А. Горячкина, Н. М. Ненашева, Е. Ю. Борзова. – М., 2003. – С. 47.
2. Клиническая алергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – М., 2009.
3. *CI inhibitor deficiency: consensus document* // British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology. – 2005. – Vol. 139. – P. 379–394.
4. Charlesworth, E. N. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1996. – Vol. 76 (6). – P. 484–495.
5. Koplan, A. Urticaria and angioderma. In: Allergy. Principles and Practice / Ed. by E. Middleton, Ch. E. Reed, E.F. Ellis et al. 5th ed. – Mosby Year Book, Inc. St. Ionis, 1998. – P. 1104–1122.
6. Rebecca, S. Grucnalla Cincial assessment of drug-induced disease // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – S. 1505–1511.
7. Паттерсон, Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л. К. Грэм, П. А. Гринберг. – М.: Гэотар медицины, 2000. – С. 313–412.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ КРОПИВ'ЯНКИ

Є. М. Дитяковська, І. А. Родкіна, Л. В. Грибанова,  
М. А. Євтушенко, Ю. В. Бендецька

### Резюме

В ході дослідження під нашим спостереженням знаходилися 44 хворих на хронічну кропив'янку віком від 18 до 65 років (середній вік 46,1 ± 2,0 років), із них 13 (29,5 %) чоловіків і 31 (70,5 %) жінка.

Дослідження проводилося в дизайні паралельних груп. Всі пацієнти були рандомізовані на три клінічні групи залежно від схеми лікування.

Порівняльний аналіз впливу різних схем лікування на динаміку рівня гістаміну в сироватці крові хворих на хронічну кропив'янку показав високий ступінь кореляції ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ) темпів зниження продукції гістаміну після лікування з комплексом лікувальних заходів (включення в терапію препарату Біонорм). Аналіз ефективності терапії дисбіозу кишечника у хворих на хронічну кропив'янку показав істотне поліпшення стану мікрофлори кишечника в основних групах пацієнтів ( $p < 0,01$ ). Нормалізація якісного і кількісного складу мікрофлори спостерігалася у 13 (81,3 %) пацієнтів, які отримували Біонорм, і у 11 (68,8 %) пацієнтів, які отримували пробіотик.

Результати дослідження показали, що нормалізація продукції гістаміну в плазмі крові та відновлення мікрофлори кишечника у хворих

на хронічну кропив'янку при включенні в терапевтичний комплекс препарату Біонорм і пробіотика зумовлює істотне поліпшення основних клінічних симптомів захворювання.

Доведено, що існує кореляційний зв'язок між зниженням рівня гістаміну в плазмі крові та методом лікування.

Включення у терапію препарату Біонорм дозволяє досягти зниження рівня гістаміну та відновити флору кишечника, а отже, значно покращити клінічний ефект та якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** висип, свербіж, кропив'янка, гістамін, дисбіоз, кишечник.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2014, № 4

Є. М. Дитяковська,

д-р мед. наук, завідувача алергологічним відділенням

КЗ «ДКОШМД» ДОР»,

49000, Україна, м. Дніпропетровськ, вул. Комсомольська, 54

тел.: +3 8(067) 5654848; +3 8(056) 2335903

e-mail: allergy@i.ua

## THE MODERN APPROACHES TO PATHOGENETIC TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

E. M. Dytyatkovska, I. A. Rodkin, L. V. Gribanova,  
M. A. Yevtushenko, J. V. Bendetska

### Summary

The effectiveness of different treatment methods in patients with the chronic urticaria has been studied.

The paper shows the serum histamine dynamics in patients with chronic urticaria that is influenced by different treatment complexes and (all patients were randomized in three groups).

There had been proven that a correlation exists between serum histamine decrease and treatment method.

Introducing Bionorm agent into the treatment allows to obtain the histamine level decrease, and correspondingly to improve significantly clinical effect and patients life quality.

**Key words:** rash, pruritus, urticaria, histamine, disbiosis, intestinal tract.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy». 2014, 4

E. M. Dytyatkovska

MD, SE «DCAA» DRC»,

49000, Ukraine, Dnipropetrovsk, Komsomolska str., 54,

tel.: +3 8(067) 5654848; +3 8(056) 2335903

e-mail: allergy@i.ua

Со статтєй можно ознакомитсь на сайтє [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)

\*\*\*